

TRABAJO FINAL DE TESIS

MAESTRIA EN INVESTIGACION BIOMÉDICA

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

**Utilización de cánula nasal de alto flujo en
insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica
por COVID-19: estudio cuasi-experimental
retrospectivo controlado**

DIRECTOR DE TESIS: Ing. MATIAS MADORNO, PhD

SUBDIRECTORA DE TESIS: Dra. IRENE ENNIS, PhD

MAESTRANDO: Lic. ADRIAN GALLARDO

AÑO 2022

INDICE

INTRODUCCIÓN	8
ESTADO DEL ARTE	
Efectos Fisiológicos	9
CNAF en insuficiencia respiratoria aguda	12
CNAF para evitar intubación	14
CNAF post extubación	15
CNAF en COVID-19	17
CNAF y posición prona	21
CNAF en falla respiratoria hipercápnica	22
CNAF en poblaciones especiales	
Inmunosupresión. Transplante. Cáncer	24
Postoperatorio	26
Monitoreo durante la terapia con CNAF	28
Riesgos potenciales asociados al empleo de las CNAF	29
JUSTIFICACIÓN Y ANTECEDENTES	32
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	38
HIPÓTESIS	
Hipótesis principal con implicancia contrastadora	39
Hipótesis secundarias con implicancia contrastadora	39
OBJETIVOS	
Objetivo General	40
Objetivos Específicos	40
MÉTODOS	
Diseño	42
CRITERIOS DE SELECCIÓN, INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	
Criterios de inclusión generales	43
Criterios de inclusión específicos del grupo de intervención	43

Criterios de inclusión específicos del grupo control	43
Criterios de exclusión generales	44
Criterios de exclusión específicos grupo de intervención	44
Procedimiento para selección de pacientes según grupo de intervención	44
CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN Y TRATAMIENTO ALTERNATIVO EN GRUPO CONTROL	
Implementación de la terapia con CNAF	47
Implementación de OC: Inicio de la terapia con oxígeno	47
Progreso de la terapia	47
PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS Y HERRAMIENTAS	48
PUNTOS FINALES Y SEGUIMIENTO	
Punto final primario	50
Puntos finales secundarios	50
JUSTIFICACIÓN DEL DISEÑO METODOLÓGICO ELEGIDO. LIMITACIONES VINCULADAS AL DISEÑO. PREVENCIÓN DE SESGOS	51
CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA	54
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	55
ASPECTOS ÉTICOS	
Consentimiento informado	57
Confidencialidad	57
Prevención de riesgos	57
Beneficios potenciales	57
Financiación	58
RESULTADOS	59
Curso clínico	61
Análisis multivariado	64
DISCUSIÓN	67
CONCLUSIÓN	71
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	72
ANEXO 1	88

ANEXO 2	92
ANEXO 3	95
ANEXO 4	99
ANEXO 5	104

A Antonio Gallardo

In memoriam

INTRODUCCION

La oxigenoterapia otorgada a través de cánulas nasales de alto flujo (CNAF) se popularizó para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda (IRA) en la última década y con mayor auge durante la pandemia por COVID-19. A la fecha, existe suficiente evidencia sobre los efectos fisiológicos y beneficios de la CNAF en diversos escenarios y patologías, por lo que es importante familiarizarse con su utilización, limitaciones e indicaciones. El objetivo de esta revisión es actualizar y resumir la evidencia disponible sobre la aplicación de esta terapia.

ESTADO DEL ARTE

Efectos fisiológicos de las CNAF

En las últimas dos décadas se ha dedicado considerable atención para comprender los diferentes mecanismos de acción de las CNAF. A diferencia de los dispositivos de bajo flujo, que otorgan una fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) incierta debida a que pueden existir fugas significativas, las CNAF son capaces de otorgar una FiO_2 más confiable y cercana a 1. Esta mejoría en la oxigenación se ha evidenciado mediante el incremento significativo de la saturación periférica de oxígeno arterial (SpO_2) y la presión arterial parcial de oxígeno (PaO_2) en pacientes con IRA, debido a que el incremento en la FiO_2 genera a su vez el aumento de la presión inspirada de oxígeno (PiO_2), la presión alveolar de oxígeno (PAO_2) y mayor difusión del mismo hacia los capilares pulmonares (1-4).

El flujo alto puede generar el efecto de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), las presiones positivas nasofaríngeas reportadas varían de 1 a 4 cmH_2O , aproximadamente 1 cmH_2O por cada 10 L/min de flujo aplicado, para esto se requiere que el circuito se encuentre lo más cerrado posible, es decir, con la boca cerrada, si el paciente respira con la boca abierta, la presión generada en la vía aérea será menor (5-8). El efecto CPAP puede incrementar el volumen pulmonar al final de la espiración (VPFE), lo que se ha demostrado por tomografía de impedancia eléctrica (EIT) en pacientes posquirúrgicos y con IRA, este efecto,

aparte de mejorar la oxigenación, efecto CPAP puede incrementar el volumen pulmonar al final de la espiración (2,3,9).

La eliminación del CO₂ es facilitada debido al lavado del espacio muerto anatómico dependiente del flujo en las vías aéreas superiores, por lo que se ha considerado su uso en patologías como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (10,11).

Algunos estudios también han medido el trabajo respiratorio (WOB) durante el empleo de CNAF usando catéteres esofágicos. Vargas y cols compararon el WOB con CNAF en comparación a la oxigenoterapia estándar (OE) en 12 pacientes con fallo respiratorio agudo y observaron una reducción del 25% con CNAF a 60L/min (12). Delorme y cols también midieron el WOB con CNAF a 20, 40 y 60 L/min en 12 pacientes que se recuperaban de fallo respiratorio agudo y observaron una disminución dependiente del flujo que alcanzó el 50% a 60L/min (13). Mauri y cols midieron el WOB con CNAF a 40L/min en 15 pacientes con fallo respiratorio agudo, y observaron una disminución del 25% en comparación con la oxigenoterapia convencional (2). En un estudio posterior en 17 pacientes con IRA, demostraron que la magnitud del efecto dependía del flujo, con una reducción de hasta el 40% en el WOB a 60L/min (9). La disminución del WOB puede ser el resultado de una ventilación cada vez menor debido al efecto de lavado del espacio muerto. Además, se demostró que la compliance dinámica aumenta con CNAF (2,9,13). Los pacientes no modificaron su volumen corriente (VT) con CNAF pero mostraron oscilaciones negativas más bajas en las presiones esofágicas (por lo tanto, un

esfuerzo inspiratorio más bajo), un efecto que fue máximo en flujos de 60L/min (9). Los mecanismos anteriormente descritos contribuyen a explicar la disminución en la frecuencia respiratoria (FR) y la ventilación por minuto (VM, volumen minuto) en pacientes con IRA tratados con CNAF (2).

Las CNAF pueden contribuir a mejorar la homogeneidad de la ventilación alveolar y reducir el estrés y la tensión durante las ventilaciones espontáneas en pacientes con IRA, lo que sugiere que CNAF puede prevenir la posible lesión pulmonar autoinfligida por el paciente (P-SILI) (14). Además, al disminuir la oscilación en la presión esofágica, y al inducir presión positiva en la vía aérea, la CNAF puede disminuir la postcarga cardíaca, un mecanismo que puede contribuir al proceso de destete (15), pero esto no ha sido evaluado.

Otros beneficios potenciales atribuidos a CNAF son la eliminación mejorada de las secreciones y la reducción de los episodios de obstrucción de la vía aérea superior atribuidos al acondicionamiento del gas inspirado (1,16-18). La mayoría de los efectos fisiológicos de la CNAF descritos anteriormente se han determinado en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, pacientes posquirúrgicos, o en voluntarios sanos. Muy pocos estudios han evaluado los efectos fisiológicos de CNAF después de la extubación. Tiruvoipati y cols realizaron un ensayo cruzado para comparar el impacto de la CNAF postextubación versus una máscara facial de alto flujo convencional (ambas a 30L/min durante 30min cada una) sobre las variables fisiológicas clínicas habituales, en 50 pacientes críticos; no encontraron impacto en el intercambio de gases y las tasas respiratorias, pero sí una mejor

tolerancia al CNAF (19). Rittayamai y cols realizaron un estudio cruzado similar en 17 pacientes críticos después de la extubación, y compararon el efecto de CNAF (35L/min) frente a máscara sin reinhalación (6-10L/min), sobre la disnea, la comodidad y los signos vitales. Observaron menos disnea y una frecuencia respiratoria y frecuencia cardíaca más bajas con CNAF (20). Maggiore y cols compararon CNAF (50L/min) versus una máscara Venturi (flujo variable) durante 48 horas después de la extubación en un RCT que incluyó a 105 pacientes críticos, y descubrieron que CNAF produjo una mejor oxigenación, menor PaCO₂ y frecuencias respiratorias más bajas (1). Song y cols asignaron al azar a 60 pacientes críticos a CNAF u OE después de la extubación. Encontraron una mejor oxigenación y frecuencias respiratorias más bajas en pacientes asignados al azar a CNAF (4). Sin embargo, ninguno de estos estudios realizados después de la extubación ha evaluado el impacto de la CNAF en los mecanismos fisiopatológicos relevantes que conducen a la falla del destete, como por ejemplo el aumento del WOB, la respiración superficial rápida o la disfunción cardíaca.

CNAF en insuficiencia respiratoria aguda

Existen múltiples entidades clínicas que predisponen al desarrollo de hipoxemia con necesidad de soporte ventilatorio apropiado al grado de severidad. Dentro de los dispositivos de oxigenoterapia no invasivos la CNAF propicia una mejoría de los parámetros ventilatorios flujo dependiente (21). Su eficacia se basa en la administración de un flujo igual o superior al pico de demanda inspiratoria del

paciente (30-40L/min) acondicionado con una humedad relativa al 100% y una FiO₂ controlada. Estas características generan un efecto CPAP-like con aumento de la impedancia pulmonar al final de la espiración, disminución de la frecuencia respiratoria y el trabajo ventilatorio, y disminución de la precarga del ventrículo derecho logrando una mejoría del patrón hemodinámico en pacientes con IRA secundario a disfunción miocárdica (22). La CNAF tradicionalmente se utiliza en contextos de distrés respiratorio por su capacidad de mejorar la oxigenación y ser más confortable para el paciente, aunque existen controversias en su superioridad sobre la oxigenoterapia convencional y el riesgo de retrasar la IOT en distintos escenarios de IRA hipoxémica (23). Un meta-análisis reciente en base a 17 estudios retrospectivos y RCT (n:2268) no demostró diferencias significativas en la duración de estancia en UTI, necesidad de VMI, mortalidad hospitalaria y a los 28 días, y la SpO₂ al fin de la oxigenoterapia ($p > 0.05$) (24). El retraso de la IOT se ha asociado a una peor evolución clínica secundaria a la fatiga gradual y silente de los músculos respiratorios, disfunción cardíaca y falla multiorgánica (21). No obstante, Xiaofeng et al. demostraron una menor tasa de intubación en pacientes con CNAF vs oxígeno convencional (RR 0.60, CI 95%), no así con el uso de VNI donde no hubo diferencia significativa (RR 0.86, CI 95%) (25). Existen resultados contradictorios sobre la utilización de la CNAF como estrategia en pacientes hipoxémicos que requieren de instrumentación de la vía aérea, aunque se ha demostrado su utilidad en la insuficiencia respiratoria post-extubación sin lograr superioridad con respecto a la VNI (22)

CNAF para evitar intubación

La mejora que muestran los pacientes con CNAF, en comparación con aquellos que utilizan OE, se ha descrito en varios estudios (26-28). Si bien el análisis de estos trabajos sugiere que la IOT pudo haberse evitado en algún grupo de pacientes, cada uno de estos estudios debe evaluarse en base a su diseño y, a partir de allí, considerar si el empleo de CNAF produjo una efectiva reducción en la tasa de IOT. Otros autores, mostraron los beneficios de la CNAF por sobre la OE o la VNI (29). En este RCT, la mortalidad hospitalaria, a los 90 días, también disminuyó para aquellos pacientes tratados con CNAF en comparación con OE (HR 2.01 CI95% 1.01-3.99 p .046) y para la comparación CNAF y VNI (HR 2.5 CI95% 1.31-4.78 p .006). En su meta-análisis, Rochweg y cols muestran resultados similares (30). Además, otro RCT observó que no había diferencias, en términos de tasa de IOT, en pacientes con insuficiencia respiratoria con uso de CNAF y pacientes con VNI (31). Finalmente, una revisión reciente de 18 estudios (32), encontró resultados favorables al empleo de CNAF observando diferencias significativas en la tasa de IOT, en comparación con la OE (OR 0.47 CI95% 0.27-0.84 p .01). Estas diferencias no eran tales al comparar la CNAF con la VNI (OR 0.73 CI95% 0.47-1.13 p .16)

A pesar de lo expuesto anteriormente, no todos los estudios muestran hallazgos similares. Algunos autores (33) cuestionan la disparidad en los criterios de inclusión de los distintos estudios, o el tamaño muestral presentado en el análisis, que podría no alcanzar la potencia suficiente para descartar la hipótesis nula y así arrojar resultados controversiales.

CNAF post extubación

Desde su reciente ingreso en la práctica clínica, CNAF ha demostrado ser exitosa en situaciones clínicas específicas. En un ensayo publicado en 2015, que incluyó a 310 pacientes no intubados con IRA hipoxémica, CNAF disminuyó la mortalidad y la necesidad de intubación, en comparación con OE o VNI (29). En pacientes inmunodeprimidos con fallo respiratorio agudo, varios estudios han demostrado que CNAF puede ser superior a OE y VNI (34-37). En pacientes quirúrgicos (cardíacos, torácicos y abdominales), CNAF se ha utilizado para prevenir la insuficiencia respiratoria aguda postoperatoria y la reintubación, pero los resultados han sido menos consistentes (38-42). El uso de CNAF después de la extubación, para prevenir la reintubación, en pacientes críticos, ha sido una de las indicaciones más estudiadas (43). Maggiore y cols realizaron un ensayo controlado aleatorio (RCT) que comparó CNAF (50L/min) vs máscara Venturi, durante 48hs después de la intubación, en 105 pacientes críticos con una $PaO_2/FiO_2 < 300$, y que habían estado en ARM durante un promedio de 5 días. Encontraron una tasa de reintubación más baja con CNAF (4% vs. 21%; $p = 0.01$), oxigenación mejorada y menos molestias (1). Más tarde, Hernández y cols publicaron un RCT multicéntrico que compara CNAF con OE después de la extubación, en 527 pacientes con bajo riesgo de reintubación. Encontraron que CNAF disminuyó la reintubación (4.9% vs 12.2%; $p = .004$), pero no se observó ningún impacto en la duración de la estancia en UTI o la mortalidad (16). Los pacientes habían estado en IMV una mediana de 1-2 días,

y su mortalidad en UTI fue del 1% (en la práctica clínica, estos pacientes casi no presentan ningún desafío con respecto al destete); por tanto, el 12,2% de la reintubación observada en el grupo control parece inesperadamente alto y genera dudas sobre la validez externa del estudio. En consecuencia, a pesar de los resultados positivos de este ensayo, todavía no se recomienda la aplicación rutinaria de CNAF para todos los pacientes de bajo riesgo (44).

Posteriormente, el mismo grupo informó otros dos RCT paralelos, pero en pacientes con alto riesgo de reintubación. En el primer estudio compararon CNAF con VNI después de la extubación, en 604 pacientes de alto riesgo. No encontraron diferencias en las tasas de reintubación ni en ningún resultado clínicamente relevante (16). Se ha cuestionado el uso de VNI como intervención de control activo, ya que la evidencia solo respalda su uso preventivo después de la extubación en la insuficiencia respiratoria hipercápnica crónica (45). Sin embargo, se demostró que la CNAF es al menos equivalente a la VNI en términos de riesgo de reintubación y superior en términos de comodidad y tolerancia (17). El segundo estudio también se realizó en pacientes con alto riesgo de reintubación, pero comparó CNAF con OE. Debido al reclutamiento lento, se detuvo prematuramente después de incluir solo 155 pacientes (en lugar de los 1220 planeados originalmente). No hubo diferencias significativas en las tasas de reintubación (11% con CNAF vs 16% con OE; $p = 0.5$) o en cualquier resultado relevante (46). Además, los criterios utilizados para determinar el alto riesgo de reintubación en estos estudios se basaron en factores de riesgo asociados a los resultados, que no se han validado prospectivamente (44,47). Aunque esta serie de estudios puede respaldar un papel para la CNAF después de la extubación, en pacientes críticos, existen dudas sobre

qué pacientes realmente pueden beneficiarse. Parece que los criterios para identificar a estos pacientes deben basarse en las variables clínicas y fisiológicas presentes durante la prueba de ventilación espontánea, o en los primeros minutos después de la extubación.

CNAF en COVID-19

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), se propagó rápidamente desde su foco de origen y, en marzo de 2020, fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los pacientes afectados presentan síntomas variados y, una pequeña población, puede presentar insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica requiriendo soporte ventilatorio invasivo o no invasivo. Aquellos que desarrollan formas más graves de la enfermedad, suelen presentar neumonía intersticial con AHRF severa, que puede llevarlos a la IMV, e incluso a la muerte. La oxigenoterapia es de vital importancia, determinando, en muchos casos, el pronóstico de estos pacientes.

Distintos trabajos han abordado este punto utilizando CNAF, OE, VNI, CPAP y las posibles combinaciones entre ellas. En ocasiones, la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) o la VNI son incómodas, pueden generar úlceras por decúbito prolongado, requieren control constante de la interface y de la cooperación del paciente y podrían incrementar significativamente el espacio muerto. En este

sentido, se propuso el empleo de CNAF para el tratamiento de esta patología, con resultados dispares.

Al comienzo de la pandemia, y con el objetivo de describir los factores predictores de éxito y la efectividad del tratamiento con CNAF, Hu y cols (48) desarrollaron un estudio retrospectivo que incluyó pacientes internados entre los meses de enero y marzo del 2020. Observaron una mejoría en la oxigenación en el 61.9% de los pacientes y que los índices PAFI, SAFI y ROX estaban estrechamente relacionados con el pronóstico: un ROX index >5.55 evaluado a las 6h de tratamiento con CNAF estuvo significativamente asociado al éxito de la terapia (OR 17.821 CI95% 3.741-84.903 $p < .001$), mostrando un área bajo la curva ROC de 0.798.

Poco tiempo después, el estudio retrospectivo de Delbove y cols (49) incluyó 46 pacientes con insuficiencia respiratoria por SDRA asociado a infección por SARS-CoV-2, desde fines de febrero a fines de junio del 2020. Estos pacientes fueron divididos en tres grupos: decisión de no IOT (n 11), sin requerimientos de IOT (n 15) y eventualmente con IOT (n 20). Buscaban describir los resultados y la seguridad de la terapia con CNAF; encontraron que los pacientes que finalmente requirieron IOT presentaban mayor FR (37, IQR 34-41 vs 33, IQR 24-34, $p < .05$) y peor PAFI al ingreso a UTI (121, IQR 103-169 vs 191, IQR 162-219, $p < .001$). Este subgrupo de pacientes mostró una tasa de mortalidad del 35%, mientras que los pacientes con CNAF sola, sobrevivieron.

Para observar el efecto de la terapia con CNAF y VNI en pacientes con SDRA por COVID-19, Zhao y cols estudiaron a 41 sujetos con un diseño retrospectivo. Reportan que la VNI no es superior a la CNAF en cuanto a la tasa de IOT (VNI 66.7% vs CNAF 70.6% $p > .05$) y la mortalidad (VNI 58.3% vs CNAF 52.9% $p > .05$), aunque

observaron incremento significativo del índice SAFI (50). Otro estudio (51), desarrollado en una unidad de cuidados respiratorios intermedios, mostró la factibilidad de emplear una terapia combinada de CNAF y CPAP. Con resultados favorables, los autores reportan que incluyeron 113 pacientes con CNAF (n 65) o con CNAF+CPAP (n 48) con una tasa de IOT del 26.54% y una mortalidad global del 14.15% (mortalidad de pacientes que requirieron IMV: 55.2%). Aunque el estudio no fue diseñado para evaluar la precisión del ROX index, informan que un valor de 6.28 evaluado a las 12h de iniciada la terapia mostró una sensibilidad del 97.6% y una especificidad del 51.8%. Este valor discrepa de lo reportado por Ferrer y cols (52) quienes encontraron que un valor de 5.35 en el ROX index, a las 24h, funciona como predictor de éxito de la terapia (sensibilidad 0.91, especificidad 0.79)

Garner y cols (53), por su lado, estudiaron los predictores de fallo de la terapia de alto flujo en pacientes con COVID-19 y encontraron que su empleo fracasó en el 76.7% de los pacientes, observando que aquellos pacientes con mayor riesgo de fracasar presentaban un score SOFA mayor, al ingreso, y al menos una comorbilidad o antecedentes de inmunosupresión (ver *CNAF en poblaciones especiales, Pacientes inmunosuprimidos*)

Otro estudio retrospectivo realizado en China (54) con pacientes que utilizaron CNAF (n 23) o VNI (n 13) como primera línea de tratamiento, mostró que casi la mitad de los pacientes que usaron CNAF debieron utilizar, posteriormente, VNI como terapia de rescate ante el fallo de la primera; mientras que de los pacientes que usaron VNI solo uno mostró intolerancia a la terapia y pasó a utilizar CNAF. A pesar de lo anterior, los autores concluyen que no hubo diferencias significativas entre grupos en cuanto a duración de la terapia (mediana 7.1 IQR 3.5-12.2 vs 7.3

IQR 5.3-10.0 días), tasa de IOT (CNAF 17% vs VNI 15%) y mortalidad (CNAF 4% vs VNI 8%).

Un estudio observacional, que incluyó 28 pacientes consecutivos con AHRF evaluó la seguridad y el resultado del tratamiento con CNAF. Los autores reportaron que el 67% de los pacientes (n 19) mostraron una respuesta positiva, mientras que los 9 pacientes restantes requirieron escalar el tratamiento a VNI y 5 de ellos requirieron IMV (55)

En nuestro conocimiento, existen pocos RCTs que evalúen la eficacia de la terapia con CNAF, en comparación con la OE o VNI, en esta población. Estos trabajos muestran resultados contradictorios en cuanto a los beneficios de la CNAF respecto de otras terapias, por lo que, sin dudas, requieren de mayores estudios para validar sus resultados.

El estudio de Teng y cols (56) reporta que la FC y FR fueron mejores en el grupo con CNAF luego de 6h de tratamiento, mientras que el índice PAFI fue superior a las 6h, 24h y 72h. Este trabajo incluyó solo 22 pacientes (CNAF n=12, OE n=10).

Por otro lado, el estudio de Ospina-Tascón y cols (57) incluyó 220 pacientes (199 se incluyeron en el análisis) en dos ramas de tratamiento (CNAF n=109 y OE n=111) y evaluaron la tasa de IOT y la recuperación clínica al día 28. Reportaron tasas de IOT del 34.3% para CNAF y 51.0% para OE (HR 0.62 CI95%0.39-0.96 p .03); y una mediana de días de recuperación clínica de 11 días para el grupo CNAF y de 14 días para el grupo con OE (HR 1.39 CI95% 1.00-1.92 p .047); mientras que el estudio RECOVERY RS (58) que evaluó la tasa de IOT a 30 días en tres ramas de tratamiento (CNAF n= 417, OE n= 475, CPAP n= 380). Los autores reportan una tasa de IOT del 41.6% para el grupo con OE, 41.1% para el grupo con CNAF y del

33.4% para el grupo con CPAP. La tasa de mortalidad a los 30 días fue OE 18.8% vs. CNAF 20% y OE 19.2% vs. CPAP 16.7%. De esta manera, la terapia con CNAF no estuvo asociada con menor tasa de IOT o mortalidad al compararla con OE (OR ajustado 0.96; 95% CI 0.70-1.31). Este hallazgo coincide con los reportados en un reciente estudio de casos y controles (59) donde no se encontraron diferencias significativas respecto a la tasa de IOT al comparar el uso de CNAF y la OE.

CNAF y posición prona

La posición prona en pacientes despiertos con ARF y CNAF cobró auge durante la pandemia COVID-19 mostrando mejoría de la oxigenación, disminución de la FR e incremento de la compliance pulmonar, sin embargo, sigue siendo motivo de debate respecto a los resultados clínicos. Un meta-trial multicéntrico demostró una menor necesidad de intubación, mayor éxito al tratamiento en pacientes que permanecieron >8 h en prono (60). Meta-análisis y otros estudios multicéntricos han demostrado una asociación con menor tasa de IOT y disminución en la mortalidad (61,62), incluso en ARDS severo (63). Respecto a cuando iniciar esta posición, se ha demostrado una mayor tasa de éxito si se emplea en <24 h de inicio de la terapia con CNAF (64).

CNAF en falla respiratoria hipercápnica

La terapia con CNAF es muy utilizada en pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica y sus beneficios han sido ampliamente reportados en la literature; sin embargo, la evidencia en pacientes con hypercapnia es limitada. Es probable que los beneficios descritos anteriormente (ver *Efectos fisiológicos de la CNAF*) no alcancen los niveles de relevancia del empleo de VNI, la que ya se ha instalado como terapia de primera línea en estos pacientes. El empleo de CNAF en pacientes con hypercapnia se incrementó en los últimos años luego de que se demostrara una reducción del *rebreathing* de CO₂ por lavado del espacio muerto de la vía aérea superior (10,65). A continuación ofrecemos una recopilación de trabajos que han estudiado los efectos de la CNAF al compararla con OE y/o VNI para el tratamiento de la hypercapnia.

Recientemente, un estudio que incluyó 106 patients emparejados, evaluó el empleo de CNAF vs VNI para el tratamiento de la hypercapnia moderada (66). Los autores no encontraron diferencias significativas en la tasa de IOT a las 48h (14.2% vs 8.5%, p .278), pero al evaluar la misma tasa de IOT a los 28 días, los pacientes con CNAF presentaron mayores valores (26.4% vs 14.2% p .029). Del mismo modo, estos pacientes mostraron mayor mortalidad a los 28 días (17.9% vs 8.5% p .043) y mayor estadía en UTI (4.4 vs 3.3 días p .019). En un grupo similar de pacientes, Nam y cols (67) observaron que la aplicación de CNAF produjo una reducción significativa de la PaCO₂ (-3.80mmHg CI95% -6.35 -1.24 p< .001) pero sin cambios significativos en la FR, bicarbonato o índice PAFI, mientras que la IMV logró evitarse en el 93.3% de la población estudiada. Estos pacientes presentaban neumonía (n 23), edema

pulmonar (n 15), EPOC exacerbado (n 12), atelectasias (n 6) y exacerbación asmática (n 3)

Por otro lado, al comparar el uso de CNAF y VNI, el estudio de Lee y cols (68) no reporta diferencias en la tasa de IOT (25.0% vs 27.3% p .857) ni en la tasa de mortalidad a los 30 días (15.9% vs 18.2% p .845). Tampoco encontraron diferencias significativas en los valores de pH, PO₂ y PCO₂. McKinstry y cols (69), no obstante, encontraron que aplicar CNAF a pacientes con COPD reducía los valores de CO₂ transcutáneos a distintos valores de flujo de 15lts (-0.6 mmHg CI95% -1.1 a 0.0 p .06), 30lts (-1.3mmHg CI95%-1.9 a 0.8 p < .001) y 45lts (-2.4mmHg CI95%-2.9 a -1.8 p< .001). En el mismo estudio también se reporta, luego de 20 minutos de terapia con CNAF, una reducción de la FR con incremento de flujo de -1.5 (CI95% -2.7 a -0.3, p .02), -4.1 (CI95% -5.3 a -2.9, p< .001); y -4.3 (CI95% -5.5 a -3.1, p< .001) para flujos de 15, 30 y 45lts, respectivamente. La reducción de la concentración de CO₂ luego de implementar CNAF por 1h (57mmHg vs 52mm Hg; p < .001) también fue observada en un trabajo prospectivo, observacional y analítico que incluyó 40 pacientes con fallo respiratorio agudo hipercápnico (70)

Con diseño observacional, pero en la misma línea de investigación, Sun y cols (71) estudiaron pacientes con fallo respiratorio hipercápnico moderado. Compararon los resultados de pacientes tratados con CNAF (n 39) o VNI (n 43). No encontraron diferencias significativas en la tasa de fallo (CNAF 28.2% vs VNI 39.5% (p .268) ni en la mortalidad (CNAF 15.4% vs VNI 14%, p .824). Informan, también, que el tiempo de aplicación de la terapia fue mayor en los pacientes con CNAF (p< .05) mientras que la atención para cuidados de la interface fue menor en estos pacientes.

Poco menos de una década atrás Kim y cols (72) estudiaron la aplicación de CNAF en pacientes con fallo respiratorio agudo e hipercapnia. En un diseño retrospectivo, incluyeron 33 pacientes con neumonía (n 12), exacerbación aguda de COPD (n 11), empeoramiento de enfermedad intersticial pulmonar (n 3), injuria pulmonar aguda de origen extrapulmonar (n 4), edema cardiogénico (n 2) y otras patologías (n 1). Utilizaron flujos no mayores a 50lts/min y FiO₂ <.5 durante 3.6±4.1 días y, al compararlos con la OE, observaron una reducción de la concentración de CO₂ de 4.2±5.5mmHg a los 60 minutos y de 3.7±10.8mmHg a las 24h (p .006 y p .062, respectivamente). Una buena parte de los pacientes (60.6%) utilizó inicialmente OE y luego progresaron a CNAF.

En un grupo similar de pacientes (n 202) que presentaban AHRF con hipercapnia, Bae y cols (73) evaluaron la efectividad de la CNAF al compararlos con aquellos pacientes que solo presentaban AHRF. Los autores observaron que la mortalidad en UTI y hospitalaria no ajustadas fueron menores en los pacientes con CNAF (p<.05). Al ajustar estos datos no encontraron diferencias significativas (mortalidad ajustada en UTI p .463; mortalidad hospitalaria ajustada p .602). Concluyen que la utilización de CNAF podría ayudar a pacientes con AHRF e hipercapnia.

CNAF en poblaciones especiales

Inmunosupresión. Transplantes. Cáncer

La utilización de las CNAF en pacientes inmunosuprimidos es controversial, existe evidencia sobre la disminución sobre la tasa de IOT en falla respiratoria aguda en

este tipo de pacientes que cursan con ARF y ARDS (74). La adecuada tolerancia, el suministro de un flujo termohumidificado, con FiO₂ conocida, segura y estable, tanto como sus características no invasivas parecen ser una vía razonable de tratamiento, revisiones sistemáticas han demostrado estas ventajas (75-77) Estos trabajos hallaron una reducción en la tasa de IOT (n = 1052, OR 0,74 CI95% 0,55-0,98 p .03), pero no del riesgo de mortalidad. Es de mencionar el estudio de Azoulay et al, incluido en las revisiones, donde los autores no encontraron diferencias significativas en la tasa de mortalidad al evaluar CNAF vs OE (35.6% vs 36.1%; CI95% -7.3%-6.3%; HR 0.98 [CI95% 0.77-1.24; p = .94) No se reportan beneficios en cuanto a la estancia hospitalaria.

Ricard y cols (21) proponen una explicación a estos hallazgos: “Una posible explicación es que la enfermedad subyacente de los pacientes y/o el factor precipitante que conduce a la AHRF en pacientes inmunocomprometidos requieren más tiempo de recuperación. *“En consecuencia, estos pacientes pueden tener una dependencia al oxígeno de mayor duración y pueden requerir procedimientos más invasivos. (...) Por todas esas razones, la naturaleza del soporte ventilatorio puede no tener tal impacto en este entorno particular”*

Para pacientes con trasplante de pulmón, en una cohorte de pacientes con CNAF, se reportó que el riesgo relativo de implementar IMV en pacientes con OE fue de 1,50 (CI95% 1,02-2,21), mientras que la reducción absoluta del riesgo de IMV con CNAF fue del 29,8%, y el número de pacientes necesarios a tratar para prevenir una intubación con HFNC fue de 3. El análisis multivariado mostró que el tratamiento

con CNAF fue la única variable, al ingreso en la UCI, asociada con una disminución del riesgo de IMV (OR 0.11 CI95% 0.02-0.69 p .02). Además, aquellos pacientes que no requirieron IMV mostraron mayor tasa de supervivencia (20,7% vs 100%; tasa relativa 4.83 CI95% 2.37-9.86 p< .001) y no reportaron eventos adversos asociados al empleo de CNAF (27).

Respecto a pacientes con cáncer, un estudio que incluyó 178 pacientes con fallo respiratorio agudo, (36) reportó que el empleo de CNAF-VNI resultó en menor mortalidad a los 28 días (n = 28, 37% vs n = 53, 52%, p .045); mayor tiempo desde la admisión hasta la IOT (34h; 18–72 vs 16h; 7–45, p .01); y mayor, pero no significativo, número de días libres de respirador (24, 2–28 vs 8, 1–28; p .06), comparado con pacientes que utilizaron OE o VNI. Además, luego de ajustar por Propensity Score, el empleo de CNAF-VNI estuvo independientemente asociado a una mejora en la sobrevida. La tasa de IOT fue similar para los grupos estudiados (48% vs 52%)

Posoperatorio

En una revisión sistemática y metaanálisis para conocer la estadía hospitalaria y las complicaciones pulmonares posteriores a cirugía, que incluyó 14 estudios y 2568 pacientes, Lu et al (78) observaron que el empleo de CNAF estuvo asociado significativamente a una reducción en la estadía hospitalaria (mean difference: -0.81; CI95% -1.34 to -0.29, p .002). Estas cifras no se vieron acompañadas por una

reducción en la mortalidad (risk ratio [RR]: 1.0, CI95% 0.63 to 1.59, p 1.0), en la tasa de reintubación (RR: 0.76, CI95% 0.57-1.01, p .06) y en las complicaciones pulmonares (RR: 0.89, CI95% 0.75-1.06, p .18). Otro estudio de revisión sistemática y metaanálisis (79) evaluó la utilización de CNAF, de modo rutinario en el postoperatorio, y comparó sus resultados con el uso de OE y VNI, demostrando que el empleo de CNAF, en comparación con la OE, se asoció con una menor tasa de reintubación (riesgo relativo [RR], 0,32; CI95%, 0,12-0,88; reducción del riesgo absoluto [RRA], 2,9%) y una reducción en los requerimientos de IMV (RR, 0,54; CI95%, 0,31-0,94; RRA, 5,8%). Respecto a la comparación con VNI, no encontraron diferencias en las tasas de reintubación, fallo de la terapéutica o estadía hospitalaria. Esta revisión incluyó 8 estudios que también fueron evaluados en la revisión de Lu et al. Una revisión sistemática más reciente (80) que incluyó 6 estudios, de los cuales 2 fueron estudiados en las revisiones previas, demostró que el empleo de CNAF, en comparación con el OE, redujo significativamente la hipercapnia (RR 0.37 CI95% 0.20-0.68 p .002) y la tasa de IOT (RR 0.23 CI95 0.08-0.66 p .006) y que podía ser administrada de modo seguro en estos pacientes.

Respecto al confort, se ha demostrado que en pacientes oncológicos posoperados de esofagectomía, el dolor de garganta y/o nariz en el grupo tratado con CNAF fue menor que en el grupo tratado con OE, mientras que la producción de esputo fue mayor y la estancia hospitalaria total fue más corta. Además, el empleo de CNAF disminuyó la presión arterial sistólica en el día 1, la presión arterial diastólica (PAD) en los días 1-4 y la frecuencia cardíaca en los días 2-4, aumentó la PaO₂ en los días 1-4 y la SpO₂ en los días 1-2 del periodo postoperatorio (81)

Monitoreo durante la terapia con CNAF

Existen múltiples estrategias de monitoreo de pacientes con CNAF, la mayoría de ellas basadas en parámetros clínicos de fácil evaluación a la cabecera del paciente. Dentro de los puntajes pronósticos más utilizados encontramos al ROX index, HACOR index, ROX-HR index y WOB index (82)

El ROX index, propuesto para pacientes con ARF por neumonía fue utilizado para predecir el éxito a la terapia a las 12 h de inicio tratamiento con CNAF (ROC 0.74 CI95% 0.64-0.84 $p < .002$), siendo 4.88 el valor de referencia (HR 0.273 CI95% 0.121-0.618 $p .002$), luego de ajustar por potenciales confundidores (83). Una evaluación posterior mostró valores similares al evaluarlo a las 2 h de inicio de la terapia (HR 0.434 CI95% 0.264-0.715 $p .001$), 6h (HR 0.304 CI95%0.182-0.509 $p < .001$) y 12h (HR 0.291 CI95% 0.161-0.524 $p < .001$) (ROC 2h 0.679; 6h 0.703; 12h 0.759) (84).

Otros autores propusieron una modificación al ROX index utilizando la PaO₂ y no la SpO₂, que presenta la desventaja de requerir un estudio gasométrico (85). Incluir la frecuencia cardíaca a la ecuación del ROX index mostró una asociación significativa de un valor >8.00 a las 10h de iniciada la terapia con CNAF y menor riesgo de fallo (HR 0.176 CI95% 0.051-0.604) (86). Se han reportado puntos de corte de este índice y diferentes momentos de evaluación, al día de hoy no existe consenso sobre el tiempo exacto en que se deba evaluar (86,87,48) Se ha propuesto el índice FC/SpO₂ para predecir el fallo de CNAF y requerimiento de IOT a las 48 h, que demostró mayor precisión que el ROX index (ROC 0.660 vs 0.589 $p < .01$). Es de

mencionar que los pacientes evaluados en este estudio presentaban hipercapnia moderada (66). La taquipnea sostenida ha sido asociada a la fatiga de los músculos respiratorios en pacientes críticos y posterior necesidad de IMV, por sí misma es un factor asociado al fallo de la terapia con CNAF en pacientes con COVID-19 (88)

En la pandemia COVID-19 surgió una propuesta clínica para determinar el riesgo de intubación en pacientes con CNAF, que evalúa clínicamente el trabajo respiratorio incluyendo la evaluación de los músculos inspiratorios y espiratorios junto con el aleteo nasal (89). Recientemente se ha propuesto la capacidad del HACOR score para predecir fallo al uso de las CNAF, reportando una capacidad predictiva moderada (0.71 área bajo la curva ROC, punto de corte óptimo 5.5, con 66% de sensibilidad y 65% de especificidad) (87).

Debido a su medición simple y no invasiva, el ROX index es el puntaje de predicción más estudiado y difundido para el éxito de la CNAF, sin embargo, deben considerarse algunas limitaciones: debido a los componentes que se consideran para su cálculo puede arrojar valores disímiles con pequeñas variaciones de la frecuencia respiratoria o la SpO₂, por ejemplo. Existen controversias sobre el punto de corte real o sobre cuándo debe evaluarse y su cálculo no incluye la tasa de flujo utilizada (9,90)

Riesgos potenciales asociados al empleo de las CNAF

Los pacientes con ARDS en ventilación espontáneamente podrían empeorar su estado clínico y presentar riesgo de lesión pulmonar autoinfligida (P-SILI) por el

esfuerzo inspiratorio excesivo (14), que si bien, es una teoría con repercusiones clínicas no bien establecidas, este tipo de daño no puede ser descartado hasta el día de hoy. El empleo de CNAF puede enmascarar un deterioro de la relación ventilación/perfusión y la presencia de un efecto Haldane oculto. Así, observaremos una adecuada saturación por oximetría de pulso consecuencia del incremento de la FiO_2 y el lavado del espacio muerto anatómico. Esta situación, si no es tratada correctamente, podría desencadenar una hipoxemia silente y una falsa percepción de mejoría clínica. De acuerdo a lo postulado, los pacientes podrían hasta mostrar fatiga de los músculos respiratorios, disfunción cardíaca e insuficiencia orgánica, lo que podría contribuir a peores resultados (21)

Uno de los principales temores sobre el empleo de las CNAF es el retraso de la intubación. Un trabajo publicado recientemente mostró que una intubación tardía se asocia a un incremento en la mortalidad (HR of 2.40; 95% CI 1.42–4.1) (91). Otro estudio (92) mostró una tasa de mortalidad de 27.3% en los pacientes que realizaron CNAF y luego requirieron IMV. El estudio, realizado en pacientes con neumonía por H1N1, sugiere que demorar la IOT podría ser perjudicial. Otro estudio (93) reportó menor mortalidad en aquellos pacientes que fueron intubados tempranamente en comparación con quienes la IOT se practicó más tarde (39,2 vs 66,7 %; p .001).

Como se observa, el empleo de CNAF se ha popularizado en los últimos años y ha cobrado mayor relevancia durante la pandemia de SARS-CoV-2, constituyéndose en una de las principales estrategias de tratamiento para la falla respiratoria aguda hipoxémica. Los resultados reportados en otros escenarios clínicos han mostrado

variaciones dependiendo del diseño y la población de estudio determinando la necesidad de una correcta y cuidadosa selección de los pacientes. Su monitorización, no invasiva y a pie de cama, parece simple pero debe ser interpretada cuidadosamente considerando la fisiopatología de la enfermedad en tratamiento y el índice empleado. La evidencia parece sustentar que su correcta utilización puede asociarse a una menor morbimortalidad en diferentes escenarios.

JUSTIFICACIÓN Y ANTECEDENTES

En diciembre de 2019 un nuevo virus (SARS-CoV-2) fue reportado por China. El virus producía una enfermedad respiratoria aguda, que fue denominada COVID-19 (94). La OMS declaró, luego de un mes, la emergencia sanitaria en relación a esta enfermedad para todo el mundo y, posteriormente, lo elevó a categoría de pandemia en el mes de marzo 2020. Los casos fueron en aumento y los índices de mortalidad mostraron variaciones que podrían estar sesgadas debido a la falta de un denominador confiable (95).

De los pacientes afectados, los casos severos comportan alrededor de un 14-15%, siendo variable el requerimiento de cuidados críticos de acuerdo a las publicaciones realizadas (5% en el trabajo de Guan y col. (96), o más del 25% en los de Zhou y col., y Wu y col. (97,98). Por otro lado, el momento de aparición de los síntomas de insuficiencia respiratoria aguda grave también muestra variabilidad entre los estudios publicados, con una mediana de aparición de 2, 5 y 14 días (96-98). La mortalidad reportada en estas publicaciones también son variables y oscilan entre 1, 4, 28 y 21%, siendo el desarrollo de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) una de las complicaciones más severas, asociadas a alta mortalidad.

En cuanto a Latinoamérica, Brasil, Chile, Ecuador, Perú y Argentina se encuentran entre los países que más casos confirmaron, siendo clasificados como países con transmisión local (99).

Uno de los principales problemas que afrontaron los distintos países en el manejo de la pandemia fue la saturación de los sistemas de salud, particularmente de los servicios de cuidados críticos, y la falta de personal y equipamiento suficiente

para proveer soporte ventilatorio invasivo a los pacientes con SDRA grave (100,101). En este contexto, las sociedades científicas propusieron el empleo de la cánula nasal de alto flujo de oxígeno (CNAF) para proveer soporte ventilatorio no invasivo fuera de unidades de cuidados críticos, aunque los beneficios y riesgos vinculados al empleo de esta terapia no han sido evaluados en esta población de pacientes en estudios controlados (102,103).

Desde su ingreso en la práctica clínica, la CNAF ha demostrado ser exitosa en situaciones clínicas específicas. En un ensayo publicado en 2015, que incluyó a 310 pacientes no intubados con Insuficiencia Respiratoria Aguda (IRA) hipoxémica, la CAFO disminuyó la mortalidad y la necesidad de intubación, en comparación con oxigenoterapia convencional (OC) o ventilación no invasiva (VNI) (29). En pacientes inmunodeprimidos con fallo respiratorio agudo, varios estudios han demostrado que la CNAF puede ser superior a OC y VNI (27,34-36). Debido a su beneficio clínico aparente, se ha dedicado considerable atención a comprender sus mecanismos de acción. Estudios realizados en modelos de vías aéreas superiores y en voluntarios sanos han demostrado que la CNAF puede facilitar la eliminación de CO₂ debido al lavado del espacio muerto, lo que resulta en una disminución dependiente del flujo en el espacio muerto anatómico (10,11). Este efecto puede contribuir a explicar la disminución en la frecuencia respiratoria y en la ventilación minuto, en pacientes con IRA cuando están conectados a CNAF (2). Otro efecto potencialmente relevante, es la generación de presión positiva en la vía aérea nasofaríngea y traqueal, que varían de 1 a 4 cmH₂O, dependiendo del caudal y de si el paciente respira con la boca abierta o cerrada (5-8). Además, hay un aumento de los volúmenes pulmonares al final de la espiración, medidos por tomografía de

impedancia eléctrica (EIT) en pacientes con fallo respiratorio agudo y en pacientes posquirúrgicos (2,3,9)

La mejoría en la oxigenación es una constante en los estudios que describen el impacto de CNAF (1-4), y puede deberse al efecto de PEEP y al aumento del volumen pulmonar espiratorio final. . Algunos estudios también han medido el trabajo respiratorio (WOB) durante CNAF usando catéteres esofágicos. Vargas y cols. compararon el WOB en CNAF versus OC en 12 pacientes con fallo respiratorio agudo y observaron una reducción del 25% con CNAF a 60L/min (104). Delorme y cols. también midieron el WOB con CNAF a 20, 40 y 60L/min en 12 pacientes que se recuperaban de fallo respiratorio agudo y observaron una disminución dependiente del flujo que alcanzó el 50% a 60L/min (13). Mauri y cols. midieron el WOB con CNAF a 40L/min en 15 pacientes con fallo respiratorio agudo, y observaron una disminución del 25% en comparación con la oxigenoterapia convencional (2). En un estudio posterior, en 17 pacientes con IRA, demostraron que la magnitud del efecto dependía del flujo, con una reducción de hasta el 40% en el WOB a 60L/min (9). La disminución del WOB puede ser el resultado de una ventilación cada vez menor debido al efecto de lavado del espacio muerto. Además, se demostró que la compliance dinámica aumenta con CNAF (2,9,13). Los pacientes no modificaron su volumen corriente (VT) con CNAF pero mostraron oscilaciones negativas más bajas en las presiones esofágicas (por lo tanto, un esfuerzo inspiratorio más bajo), efecto que fue máximo con flujos de 60L/min (9). Curiosamente, observaron que la falta de homogeneidad del estrés, la tensión y la ventilación inducida por la ventilación espontánea en pacientes con fallo respiratorio

agudo se redujo con CNAF, lo que sugiere que puede prevenir la llamada lesión pulmonar autoinfligida por el paciente (P-SILI) (14).

Al disminuir la oscilación negativa en la presión esofágica, y al inducir algo de presión positiva en la vía aérea, la CNAF puede disminuir la postcarga cardíaca, un mecanismo que puede contribuir al fracaso del destete (15), pero esto no ha sido evaluado. Otros beneficios potenciales son la eliminación mejorada de las secreciones y la reducción de los episodios de obstrucción de la vía aérea superior atribuidos al acondicionamiento del gas inspirado (1,18).

La IRA por COVID-19 presenta algunas diferencias, desde el punto de vista fisiopatológico, con la IRA de otras etiologías. La disminución de la actividad de la ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2), mediada por su unión con el SARS-CoV-2, conduce a efectos de vasoconstricción, procoagulación (protrombótico), proinflamatorio y prooxidante elevados, lo que incrementa el daño inflamatorio y oxidativo a los órganos, que finalmente progresa a lesión pulmonar aguda y dificultad respiratoria. Además, se postula que los pacientes con infección por SARS-CoV-2 sufren una lesión microvascular trombótica generalizada (RITAC – respuesta inmune trombótica asociada a COVID-19), probablemente mediada por la activación de las vías del complemento y un estado procoagulante asociado (121). Finalmente, debe mencionarse la presencia de “hipoxemia silenciosa”, característica particular de la enfermedad.

Actualmente, los conocimientos en el uso de CNAF en pacientes con COVID-19 son escasos y provienen fundamentalmente de series de casos. Al inicio de la pandemia existía mayor incertidumbre en torno a la generación de aerosoles con el empleo de este método, por lo que su uso fue inicialmente restringido, siendo

totalmente omitido en algunas regiones y centros de atención como los de Lombardía (122,123). Con la experiencia acumulada en torno a la seguridad de este método, ese paradigma fue variando, observándose en los reportes más recientes una mayor proporción de empleo de CNAF como estrategia inicial de manejo de IRA moderada a severa en COVID-19, alcanzando frecuencias del orden del 19% en el registro de España y Andorra (124) y del 42% en el registro de la región de Seattle (125).

En cuanto a la evolución clínica de los pacientes con IRA por COVID-19 que recibieron CNAF como estrategia inicial de soporte ventilatorio no invasivo, los resultados son también variables, refiriéndose una frecuencia de intubación orotraqueal (IOT) del 11.1% al 71.6% y mortalidad del 3% al 48% (ver tabla de serie de casos en Anexo). Esta gran variabilidad podría vincularse, en parte, a la gran heterogeneidad en las características de los pacientes incluidos en las distintas cohortes, y a las diferencias observadas en los criterios de indicación y tiempo de utilización de CNAF.

En cuanto a la evidencia en torno al beneficio/riesgo del empleo de este método respecto de OC o VNI en IRA por COVID-19, los datos son aún más escasos. En una cohorte retrospectiva de 670 pacientes, Franco y col, compararon la evolución clínica de 3 grupos de pacientes, clasificados según la estrategia inicial de soporte no invasivo empleada (CNAF, n:163; CPAP, n:330; VNI, n:177), observando una frecuencia de IOT 29%, 25% y 28%, respectivamente, y mortalidad a 30 días de 16%, 30% y 30%, respectivamente. Al realizar ajuste por confundidores, no se observaron diferencias de IOT, mortalidad ni tiempo de internación según la estrategia empleada (126). Otras series de casos de menor

tamaño reportan mejores resultados, aunque su escaso número de muestra así como la incorporación de una elevada proporción de pacientes con PAFI superior a 200 limita la validez externa de los mismos (ver tabla de serie de casos en Anexo).

Finalmente, de acuerdo a nuestro conocimiento, existe a la fecha un único ensayo clínico aleatorizado controlado (ECA) que incluyó 22 pacientes y comparó los resultados de parámetros respiratorios con el uso de CNAF y OC en pacientes con IRA por COVID-19; este estudio excluyó por protocolo a los pacientes que presentaron progresión de insuficiencia respiratoria o requirieron IOT, por lo que no evaluó frecuencia de IOT ni muerte (56). Es de notar que se encuentran actualmente en etapa de reclutamiento varios ECA que pretenden abordar el mismo interrogante que este estudio (57,58). De acuerdo a los cronogramas que figuran en los registros, los resultados de tales ECA estarán disponibles hacia fines de 2021.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El empleo de CNAF en pacientes con IRA hipoxémica moderada o severa por COVID-19 se asocia con menor frecuencia de desenlaces adversos durante la internación que el uso de OC?

HIPÓTESIS

Hipótesis principal con implicancia contrastadora

El empleo de CNAF en pacientes con IRA hipoxémica moderada o severa por COVID-19, definida por presencia de PAFI menor a 200 o requerimiento de oxigenoterapia con $FiO_2 > 0.4$ para lograr saturación de oxígeno $> 92\%$ ($SAFI < 230$), se asocia con menor frecuencia de requerimiento de ventilación invasiva o muerte hospitalaria que el empleo de OC.

Hipótesis secundarias con implicancia contrastadora

El empleo de CNAF en pacientes con IRA hipoxémica moderada o severa por COVID-19, definida por presencia de PAFI menor a 200 o requerimiento de oxigenoterapia con $FiO_2 > 0.4$ para lograr saturación de oxígeno $> 92\%$ ($SAFI < 230$), se asocia con menor tiempo de ventilación invasiva comparado al empleo de OC.

OBJETIVOS

Objetivo General

Evaluar el impacto del empleo de CNAF, en comparación con OC, en la evolución clínica de los pacientes con IRA hipoxémica moderada a severa secundaria a infección por virus SARS-CoV-2 que cursaron internación durante el periodo en 01/04/20 al 31/01/2021 en dos centros asistenciales, uno con disponibilidad de CNAF y otro sin ella, a fin de determinar si el empleo de CNAF se asoció con mayores beneficios o riesgos respecto a otras estrategias empleadas.

Objetivos específicos

- Caracterizar las poblaciones de pacientes incluidos en el estudio en términos de edad, sexo, carga de comorbilidades, estado clínico y severidad al ingreso de acuerdo a puntajes clínicos e imagenológicos.
- Comparar la distribución de las características basales entre los grupos e identificar si existen diferencias significativas entre ambos.
- Determinar en cada grupo la frecuencia de IOT y muerte intrahospitalaria, así como el tiempo hasta el evento.
- Establecer si existe asociación entre el uso de CNAF y requerimiento de IOT o muerte como desenlace combinado y como componentes individuales.
- Evaluar si existe diferencia entre los grupos en el tiempo de duración ARM, tiempo de estadía en UCI y tiempo de estadía hospitalaria.

- Determinar si el empleo de CNAF tiene valor pronóstico independiente para la predicción de requerimiento de IOT o muerte intrahospitalaria luego de control de factores confundidores.
- Determinar si existen otros factores pronósticos independientes, fuera del grupo de asignación de tratamiento, para la predicción de requerimiento de IOT o muerte intrahospitalaria.
- Determinar en el grupo CNAF la frecuencia de fallo de la terapia e identificar los factores predictores asociados al fallo.
- Evaluar si existe interacción entre categoría PAFI menor o mayor 100, duración de tiempo de CNAF y tiempo desde inicio de síntomas a CNAF en la frecuencia de aparición de eventos.

MÉTODOS

Diseño: Estudio observacional, cuasi-experimental, retrospectivo, controlado, en donde se compararán dos grupos de pacientes con IRA hipoxémica moderada o severa por COVID-19, un grupo de pacientes que recibió terapia con CNAF y un grupo de similar edad y sexo que fue asistido en centros sin disponibilidad de CNAF.

CRITERIOS DE SELECCIÓN, INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión generales

- Edad mayor a 18 años.
- Internación por neumonía por COVID-19 durante el periodo 01/04/20 al 31/01/2021 en los centros de atención participantes en el estudio. La infección por virus SARS-CoV-2 debe haber sido constatada por resultado “detectable” de material genético del virus por RT-PCR en hisopado nasofaríngeo realizado al momento de la admisión o durante los 10 días previos.
- Cumplir con criterio de IRA hipoxémica moderada o severa en algún momento de la internación, definiendo a ésta como presencia de PAFI <200 o requerimiento de oxigenoterapia con provisión de $FiO_2 >0,4$ para alcanzar valores de saturación por oximetría de pulso superiores a 92% (SAFI <230).

Criterios de inclusión específicos del grupo de intervención

Pacientes que cumplan los criterios de inclusión general, que hayan cursado internación en centros con disponibilidad de CNAF y hayan recibido esta terapia por al menos 2 hs en forma continua.

Criterios de inclusión específicos del grupo control

Pacientes que cumplan los criterios de inclusión general, que hayan cursado internación en centros sin disponibilidad de CNAF y recibido OC con provisión de

FiO₂ >0,4 por al menos 2 hs, y tengan igual sexo y edad (+/- 2 años) que un paciente del grupo intervención.

Criterios de exclusión generales

- Embarazadas
- Indicación de no intubación o limitación del esfuerzo terapéutico al ingreso por otras comorbilidades
- Inestabilidad hemodinámica al ingreso o previo al inicio de CNAF/ POC.
- Deterioro del sensorio previo al inicio de CNAF/POC.
- No se dispone de información en torno al evento primario en estudio (el paciente fue derivado a otro centro antes de los 28 días de internación).

Criterios de exclusión específicos grupo de intervención

- Requerimientos de CNAF por otra patología distinta a COVID-19
- Uso de CNAF exclusivamente post-extubación.

Procedimiento para selección de pacientes según grupo de intervención

Cada centro dispondrá de un log book para el registro del proceso de selección de pacientes. Los datos empleados para ello serán extraídos de registros institucionales e historias clínicas. El relevamiento de datos será realizado por profesionales que asistieron a los pacientes. Una vez seleccionados, se transferirán

los datos a una planilla anonimizada, la cual será remitida a un investigador que no haya participado en la asistencia ni conozca datos relativos a la evolución de los pacientes para el proceso final de selección de controles.

El procedimiento de selección se realizará de acuerdo a la siguiente cronología:

Paso 1. Se relevará en cada centro a partir de los registros institucionales la totalidad de los pacientes internados en sala general de aislamiento COVID o UCI con diagnóstico de COVID-19 confirmado durante el periodo de estudio.

Paso 2. A partir de los datos disponibles en las historias clínicas, se seleccionarán aquellos pacientes que cumplan criterios generales de inclusión en el estudio (PAFI menor a 200 o SAFI menor a 235) asignando a cada paciente un código de ID que no permita su identificación y volcando esta información en el log book.

Paso 3. Se seleccionarán los pacientes que cumplen criterios de inclusión específicos de cada grupo según los datos disponibles en las historias clínicas y registros específicos.

Paso 4. Se excluirán los pacientes que cumplan criterios de exclusión generales.

Paso 5. Se confeccionarán las planillas de selección de pacientes anonimizadas con la muestra final de pacientes pasibles de ser incluidos en el estudio en cada centro.

Paso 6. Se relevarán los datos relativos a fecha de internación, edad, sexo, categoría de IMC (<30; 30-34,9; >35) y categoría de índice PAFI (<100, 100-150; 150-199) medido al inicio de CNAF o POC, respectivamente, de cada uno de los pacientes seleccionados.

Paso 7. Las planillas de selección de pacientes de cada centro se remitirán al investigador que realizará la selección final de controles. Por cada paciente incluido

en el grupo CNAF, se seleccionará 1-2 controles (a definir según disponibilidad) que cumplan los criterios de emparejamiento según sexo y edad (\pm 2 años). En caso de disponer de más de 2 controles que cumplan criterios de emparejamiento, se seleccionarán en primer término aquellos que presenten categoría de PAFI más próxima al paciente del grupo CNAF incluido, y en segundo término aquellos que presenten categoría de IMC más similar al paciente del grupo intervención incluido. De existir más de 2 controles que coincidan en las 4 categorías de emparejamiento, se seleccionarán aquellos que presenten fecha de admisión más próxima al paciente de grupo CNAF incluido. De no contar con la cantidad de pacientes suficientes en el grupo intervención o control, de acuerdo al cálculo de tamaño de la muestra estimado, se evaluará la posibilidad de incorporar al estudio otros centros con o sin disponibilidad de CNAF, respectivamente, para completar la muestra.

Paso 8. Una vez conformada la muestra final de pacientes incluidos, se confeccionará el CRF de cada paciente con los datos relativos a características basales y evolución.

CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN Y TRATAMIENTO ALTERNATIVO EN GRUPO CONTROL

Implementación de la terapia con CNAF: la CNAF representa una opción terapéutica para proveer oxígeno a través de un flujo continuo que oscila entre los 30-60 L/min y con una FiO_2 conocida que puede variar desde 0.21 a 1. Según los requerimientos de cada paciente, las variables se modifican de la siguiente manera: **el inicio de la terapia con CNAF se realizará con un flujo de 50 L/min y una FiO_2 de 0.5.** Los ajustes de flujo y fracción inspirada de oxígeno se realizarán para mantener una SpO_2 entre 92-96% y serán reevaluados, dinámica y permanentemente, basados en el análisis de los gases en sangre arterial.

Implementación de OC: Inicio de la terapia con oxígeno: se consideró inicio de OC a la situación clínica que requirió el aporte de oxígeno suplementario con $FiO_2 \leq 0.4$ para lograr una $SpO_2 > 92\%$.

Progreso de la terapia: aquellos pacientes donde $SpO_2 < 92\%$ con aporte de oxígeno suplementario, se escaló la terapéutica pasando a la utilización de máscaras del tipo Venturi o máscaras con bolsa reservorio (de no reinhalación), determinando el aporte de una $FiO_2 > 0.4$

PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS Y HERRAMIENTAS

Todos los datos serán extraídos de las historias clínicas de los pacientes con COVID-19.

Los datos a relevar durante el estudio son:

- *Datos demográficos y antecedentes médicos:* se registrarán edad, sexo, talla, peso corporal real, peso predicho, índice de masa corporal, patologías previas que constituyan factores de riesgo como hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, enfermedad respiratoria, diabetes, inmunosupresión, enfermedad oncohematológica, enfermedad hepática y renal, consignado el puntaje de Charlson de Comorbilidades.

- *Características clínicas e imagenológicas al momento de admisión:* Se recolectarán signos vitales, puntaje de gravedad (APACHE II y SOFA), puntaje de severidad de neumonía (CURB-65) y parámetros bioquímicos.

- *Evolución intrahospitalaria:* se registrarán días desde el ingreso hospitalario hasta inicio de CNAF u OC con $FiO_2 > 0.4$, días desde la implementación de CNAF u OC con $FiO_2 > 0.4$ hasta ARM, requerimiento de IOT o muerte durante la hospitalización hasta los 28 días del ingreso, duración de ARM, tiempo hasta IOT o muerte, tiempo de estadía en UCI, tiempo de estadía hospitalaria y aparición de infecciones nosocomiales con rescate bacteriológico.

Se adjunta en Anexo1 los puntajes empleados y definiciones operativas de las variables, y en Anexo 2 la planilla de recolección de datos (CRF) propuesta.

PUNTOS FINALES Y SEGUIMIENTO

Punto final primario: requerimiento de IOT o muerte durante la hospitalización hasta los 28 días del ingreso.

Puntos finales secundarios:

- Requerimiento de IOT durante hospitalización hasta los 28 días del ingreso.
- Duración de ventilación mecánica
- Muerte durante la hospitalización hasta los 28 días del ingreso

La evaluación de los puntos finales se realizará durante el periodo comprendido desde el ingreso hasta el día 28 de internación (inclusive) o hasta el egreso hospitalario, lo que ocurra primero.

JUSTIFICACIÓN DEL DISEÑO METODOLÓGICO ELEGIDO. LIMITACIONES VINCULADAS AL DISEÑO. PREVENCIÓN DE SEGOS

El diseño cuasi-experimental, al igual que el diseño experimental, tiene como objetivo demostrar el impacto de una intervención sobre los desenlaces observados a partir de la comparación de un grupo de pacientes que recibió la intervención y un grupo de control. A diferencia del diseño experimental, la asignación de los individuos a los grupos de intervención o control no es realizada en forma aleatorizada, por lo que existe riesgo de sesgo en la selección de los pacientes y, en consecuencia, que las diferencias en desenlaces observadas entre los grupos no se deban a la intervención sino a la distribución asimétrica entre los grupos de otras variables confundidoras (42).

Aunque las ventajas del diseño experimental, sin dudas, sobrepasan las del diseño cuasi-experimental, en este caso en particular no creemos posible aplicar el primero por diversos motivos. En primer lugar, creemos que, aún sin contar con evidencia adecuada para respaldar el uso de CNAF en pacientes con IRA por COVID-19, por el beneficio observado en IRA de otras causas, sería cuestionable, desde un punto de visto ético, negar este tipo de asistencia a los pacientes con IRA por COVID-19 siempre que exista la posibilidad técnica de administrar este tratamiento en el centro asistencial donde cursen su internación. En este sentido, los pacientes del grupo control que se incluirán en este estudio serán pacientes que no pudieron recibir esta terapia, no por la asignación azarosa a un grupo de intervención, sino porque este recurso técnico no se encontraba disponible en el

centro en donde cursaron internación. Por otro lado, la disponibilidad de equipos de CNAF en los centros asistenciales participantes en este estudio es baja, por lo cual se requeriría de mucho tiempo para llevar adelante un ECA de estas características, y en una situación apremiante como la que se vive actualmente, creemos que es necesario disponer de resultados que sirvan para la toma de decisiones en la práctica clínica a corto plazo. Finalmente, como señalaran Tobin y col (113), la decisión de progresar el soporte ventilatorio de un paciente depende de numerosos factores vinculados a la experiencia, la formación y la intuición clínica que no son fácilmente cuantificables, ni mucho menos aún “protocolizables”. Creemos que no es posible diseñar un protocolo de manejo de CNAF que sea aplicable a cualquier paciente y bajo cualquier contexto, ya que algunos pacientes toleran mejor que otros la terapia, y en la práctica clínica real el manejo del soporte ventilatorio no invasivo, en cualquiera de sus formas, es más un arte que una ciencia. A pesar de todas sus limitaciones, creemos que este diseño nos va a permitir reflejar de manera fidedigna los resultados que se obtienen con el uso de esta terapia en la práctica real, lo que conferirá mayor validez externa.

Como señalamos anteriormente, la principal limitación de este diseño metodológico es la confusión de los resultados por la distribución asimétrica de otras variables entre los grupos. Para prevenir este sesgo proponemos las siguientes estrategias:

-realizar la selección de controles en centros sin disponibilidad de CNAF, en vez de realizarlo entre los pacientes del mismo centro que cumplieron criterios de inclusión y que no recibieron esta terapia por estar ocupados todos los equipos: En un contexto de escasez de recursos, y ante la disyuntiva de emplear un recurso en un

paciente u otro, lo habitual es priorizar al paciente de mayor gravedad, por lo que la selección de pacientes en el mismo centro posiblemente tendría como consecuencia la selección de un grupo control de pacientes “menos graves”. En este sentido, la selección de controles de centros sin disponibilidad de CNAF excluye esta posibilidad.

-se evaluará la cantidad de camas de UTI, de internación general, disponibilidad de tomografía computada las 24hs y kinesiología en todos los centros a fin de establecer que no exista gran discordancia en la disponibilidad de otros recursos entre los mismos en otros aspectos, fuera de la disponibilidad de CNAF. No se incluirán en el estudio centros que: dispongan de menos de 8 camas de internación en UTI y/o menos de 20 camas de internación para COVID en áreas no críticas, no disponga de TAC las 24hs, no disponga de kinesiología 12hs por día de lunes a domingo.

-apareamiento de cada paciente del grupo intervención con 1 o 2 pacientes del grupo control de igual edad, sexo, categoría de índice de masa corporal y categoría de PAFI. Dado que estos factores han demostrado valor pronóstico en los pacientes con IRA por COVID-19, creemos que el apareamiento de los grupos en base a esto disminuirá el sesgo de selección.

-selección de los controles será realizada por un investigador ciego a los desenlaces de los pacientes de ambos grupos.

-valoración de múltiples factores pronósticos en ambos grupos, tanto al ingreso como durante la evolución. Aunque siempre existe el riesgo de que haya variables confundidoras que no hayan sido contempladas, dentro de las posibilidades,

incorporamos la mayor cantidad de variables pronosticas identificadas en otros estudios para poder discriminar cómo influyen en los resultados.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

El cálculo del tamaño de la muestra se realizó con el programa estadístico EpiDat 3.1 (Xunta de Galicia, Santiago de Compostela, España; OPS, Washington, EEUU, 2005), empleando el modelo de diferencias de porcentajes para diseño de casos y controles. Como se señaló previamente, la frecuencia de ventilación mecánica referida en series de casos de pacientes con IRA por COVID-19 que realizaron CNAF varió del 11.1% al 71.6%. Considerando una frecuencia de IOT esperada en el grupo control del 70%, basada en lo reportado en los registros de Lombardía y Nueva York (122,130), una frecuencia de IOT esperado en el grupo intervención del 40% y una relación intervención: control de 1, estimamos que es necesario incluir 42 parejas intervención-control para detectar una diferencia estadísticamente significativa con un error alfa de 0,05 y beta de 0,20 en el punto final primario. Intentaremos reclutar 2 controles por cada paciente incluido en el grupo intervención, en cuyo caso el número de pacientes del grupo intervención requerido sería 31 y en el grupo control 62.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizaron la frecuencia absoluta y el porcentaje como medidas de frecuencia para las variables categóricas. Se utilizó la mediana y el rango intercuartílico (RIC) como medidas de frecuencia y dispersión para las variables cuantitativas. Se analizaron las diferencias en la distribución de las características basales y la evolución clínica entre los grupos. La comparación de variables categóricas entre grupos se realizó con tablas de contingencia y prueba de Mantel-Haenszel; para muestras apareadas se utilizó la prueba de Wilcoxon para las variables cuantitativas.

Para el análisis multivariado se utilizó la regresión logística múltiple condicionada según el pareamiento individual por edad y sexo. El modelo multivariado se construyó utilizando Gráficos Acíclicos Dirigidos (DAG), considerando variables pronósticas para requerimiento de IOT identificadas en estudios previos (por ejemplo, hipertensión arterial, tabaquismo actual o pasado, EPOC, diabetes, IMC >30, enfermedad neurológica previa, enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, patología neoplásica o inmunosupresión, cociente PaO₂/FiO₂, puntuación SOFA). Se evaluó individualmente la inclusión de otras variables que presentaban distribución diferencial entre grupos en el análisis univariado. La presencia de multicolinealidad de las variables incorporadas se evaluó mediante el cálculo del Factor de Inflación de la Varianza (VIF). Se analizaron gráficos de dispersión y coeficientes de correlación si las variables asociadas eran cuantitativas. Se realizaron ajustes en el modelo para evitar este fenómeno.

No se evaluó la presencia de interacción debido a limitaciones relacionadas con el tamaño de la muestra y el número de eventos observados. Una vez que se formuló el modelo completo final, se utilizó una estrategia de eliminación hacia atrás para evaluar la confusión. La comparación entre modelos se realizó comparando el coeficiente beta de los modelos. Si la variación entre coeficientes era superior al 10%, se consideraba que la variable actuaba como confusora y no se eliminaba.

Las medidas de asociación utilizadas para la comparación entre grupos fueron Odds Ratio y su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Para las pruebas de hipótesis se utilizó un nivel de significación estadística de 0,05, bilateral. Se realizó la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. La hipótesis nula se rechazó si el valor de p era inferior a este nivel. Todos los análisis de datos se realizaron con EpiInfo Versión 3.5.3 o Versión 7.0.9.34, EpiDat 3.0 y R Core Team 2018 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria; URL [https:// www.R-project.org/](https://www.R-project.org/)).

El protocolo de estudio fue evaluado y aprobado por un Comité de Ética de Investigación Independiente (Anexo 5) y registrado en el Registro Nacional de Investigaciones en Salud (ReNIS) bajo el número IS003519. El estudio se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de principios éticos de Helsinki. La solicitud de consentimiento informado fue renunciada por el Comité de Ética debido a la naturaleza del estudio. El informe de esta investigación se realizó de acuerdo a las guías STROBE (115).

ASPECTOS ÉTICOS

Consentimiento informado: Dado que se trata de un estudio retrospectivo la solicitud de consentimiento informado individual es impracticable por lo que se utilizó (para proceder a la recolección de datos) el consentimiento informado genérico de internación de la institución en la que se llevó a cabo la investigación propuesta.

Confidencialidad: Los datos de las historias clínicas fueron relevados por profesionales de la salud que participaron de la asistencia del paciente durante su internación. Para proteger la confidencialidad de los datos todos los documentos empleados para el estudio (CRF del paciente) se mantuvieron en gabinetes de archivos cerrados con llave y a cada participante se le asignó un código de identificación único (ID), que no fue derivación matemática del número de historia clínica del paciente o cualquier otro identificador personal. Para incluir los resultados en la base de datos se utilizó el ID y no se incluyó ningún dato de identificación personal. Ninguna información personal fue divulgada en cualquier tipo de presentación o publicación.

Prevención de riesgos: Por las características del estudio (diseño retrospectivo) los únicos riesgos que identificamos son aquellos vinculados a la confidencialidad de los datos, cuyo manejo fue referido previamente.

Beneficios potenciales: El estudio propuesto ofrece ningún beneficio directo para los pacientes incluidos en el estudio. Desde el punto de vista poblacional el estudio

tiene potencialidad de contribuir significativamente al conocimiento científico en torno a la IRA por COVID-19, al establecer si el empleo de esta terapia ha modificado en algún sentido el pronóstico de los pacientes del grupo intervención respecto del grupo control.

Financiación: Este estudio no contó con financiación externa. El investigador principal y los colaboradores que participaron de la investigación lo hicieron *ad-honorem*. Los recursos físicos para realizar la investigación (papel, computadoras, etc.) fueron provistos por el investigador principal, los colaboradores o las instituciones participantes.

RESULTADOS

De los 179 sujetos examinados, 143 cumplieron con los criterios de elegibilidad del estudio, de los cuales se pudieron hacer 42 pares emparejados (Figura 1). Se incluyeron ochenta y cuatro sujetos. En cuanto a las características basales, la mediana de edad fue de 65 años (IQR 56.5-71) y el 81% de los sujetos eran hombres (tabla 1). Aunque no hubo diferencias significativas en la distribución de patologías previas, hubo una tendencia hacia una mayor proporción de sujetos con hipertensión arterial y enfermedad renal crónica en el grupo control, y una mayor proporción de sujetos con enfermedad neoplásica o inmunosupresión en el grupo CNAF. Cuando se categorizó a los sujetos según el número de comorbilidades reportadas al ingreso hospitalario, se observó una tendencia hacia una mayor proporción de sujetos con 3 o más comorbilidades en el grupo control (p 0.06).

La mayoría de los sujetos refirieron haber tenido tanto fiebre (78.6%) como tos (72.6%), con disnea reportada en el 53.6% de los casos, cuya frecuencia fue significativamente mayor en el grupo control (p 0.01). La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la hospitalización fue de 6 días (IQR 3-8) y la SpO₂ al aire ambiente fue del 92% (IQR 89-95), sin diferencias entre grupos.

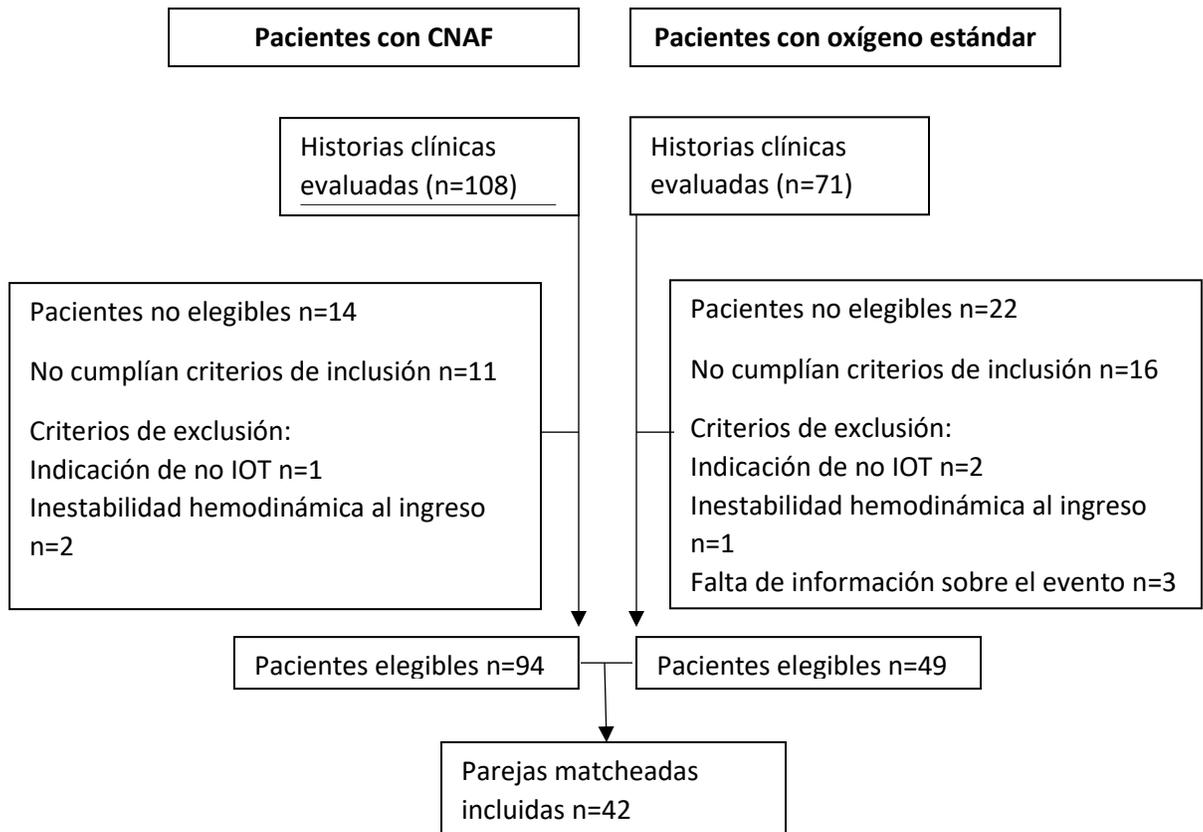


Figura 1. Flujograma de selección de pacientes

En cuanto a las variables clínicas y bioquímicas al ingreso hospitalario, no se observaron diferencias significativas entre los grupos, aunque el grupo CNAF mostró una tendencia hacia valores de temperatura más elevados. Tampoco se observaron diferencias significativas en las puntuaciones pronósticas evaluadas.

Entre otras terapias utilizadas, el 96.4% de los sujetos recibieron dexametasona y el 92.9% antibióticos. Se utilizó terapia de plasma convaleciente en el 59% de los

sujetos y el 22.6% recibió heparina de bajo peso molecular en dosis anticoagulantes, sin diferencias entre grupos en las terapias adyuvantes.

Curso clínico

La mediana de tiempo desde el ingreso hospitalario hasta la progresión de la oxigenoterapia a $FiO_2 > 0,4$ o CNAF fue de 1 día (IQR 0-3) y fue similar en ambos grupos (tabla 2). El valor de la relación PaO_2/FiO_2 en el momento de la progresión de la oxigenoterapia a $FiO_2 > 0,4$ o CNAF mostró un valor mediano de 150,5 (IQR 100-170) en toda la muestra, y fue menor en el grupo HFNC en comparación con el grupo control (mediana 135 IQR 96-162 vs mediana 158 IQR 132-174, respectivamente, $p .026$). Prácticamente todos los sujetos requirieron ingreso en UCI (98.8%).

Variables	Total (n 84) Mediana (IQR) o n (%)	CNAF (n 42) Mediana (IQR) o n (%)	Oxígeno standard (n 42) Mediana (IQR) o n (%)	P	N
Edad (años)	65 (56.5-71)	65.5 (57-71)	65 (56-71)	0.49	84
Sexo masculino	68 (81%)	34 (81%)	34 (81%)	1	84
Comorbilidades					
Hipertensión	50 (59.9%)	21 (50%)	29 (69%)	0.077	84
Diabetes Mellitus	22 (26.2%)	8 (19%)	14 (33.3%)	0.13	84
Obesidad	30/81 (37%)	15/42 (35.7%)	15/39 (38.5%)	0.79	81
Tabaquismo actual o pasado	37 (44%)	20 (47.6%)	17 (40.5%)	0.51	84

Enf. Cardiovascular	24 (28.6%)	12 (28.6%)	12 (28.6%)	1	84
Enf. Renal crónica	7 (8.3%)	1 (2.4%)	6 (14.3%)	0.054	84
EPOC	12 (14.3%)	6 (14.3%)	6 (14.3%)	1	84
Patología neurológica	7 (8.3%)	3 (7.1%)	4 (9.5%)	0.50	84
Neoplasias o inmunosupresión	3 (3.6%)	3 (7.1%)	0 (0%)	0.079	84
Número de comorbilidades					
0	8 (9.5%)	6 (14.3%)	2 (4.8%)	0.06	84
1	22 (26.2%)	9 (21.4%)	13 (31%)		
2	25 (29.8%)	15 (35.7%)	10 (23.8%)		
≥3	29 (34.5%)	12 (28.6%)	17 (40.5%)		
Presentación clínica al ingreso hospitalario					
Síntomas					
Fiebre	66 (78.6%)	31 (73.8%)	35 (83.3%)	0.29	84
Tos	61 (72.6%)	29 (69%)	32 (76.2%)	0.46	84
Disnea	45 (53.6%)	17 (40.5%)	28 (66.7%)	0.01	84
Tiempo desde inicio de síntomas hasta el ingreso hospitalario (days)	6 (3-8)	6 (3-8)	7 (4-8)	0.71	79
Signos vitales					
PAS (mmHg)	125.5 (119.5-140)	123.5 (117-140)	127 (120-140)	0.42	80
PAD (mmHg)	79 (70-80)	80 (70-80)	75 (70-80)	0.51	80
FC (bpm)	88 (80-99)	89 (81-102)	88 (75-92)	0.10	84
FR (cpm)	22 (20-24)	22 (20-24)	21 (20-28)	0.81	84
Temperatura corporal (C°)	37 (36.3-38)	37.2 (36.5-38.1)	36.8 (36-37.4)	0.069	84
SpO ₂ al aire ambiente (%)	92 (89-95)	92 (89-95)	92 (89-95)	0.90	80

SpO ₂ /FiO ₂	438 (423-452)	438 (423-452)	438 (423-452)	0.39	80
Puntajes pronósticos					
SOFA score	3 (2-4)	2 (2-3)	3 (2-4)	0.10	84
APACHE II score	8 (5-12)	9 (6-12)	8 (4-12)	0.21	84
Índice de comorbilidades de Charlson	2 (0-3)	2 (1-4)	1 (0-3)	0.28	84
CURB-65 Score severidad de neumonía	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)	0.31	84

Tabla 1. Características basales de los sujetos incluidos al estudio. PAS: presión arterial sistólica.

PAD: presión arterial diastólica. FC: frecuencia cardíaca. FR: frecuencia respiratoria.

La mayoría de los sujetos (64.3%) finalmente requirieron IOT con una fuerte tendencia hacia una menor incidencia de IOT en aquellos tratados con CNAF en comparación con los sujetos tratados con oxigenoterapia estándar: 54.8% frente a 73.8%, respectivamente (OR no ajustado 0.38; IC95% 0.13-1.07, p 0.069). El tiempo hasta el inicio de la ventilación mecánica invasiva no fue diferente entre los brazos de tratamiento con una mediana general de ocurrencia a los 5 (IQR 3-9) días. La mediana de tiempo de requerimiento de ventilación mecánica fue de 16 días (IQR 9-35) en toda la muestra, 14 (9-25) en el grupo CNAF y 20 (9-35) en el grupo control (p 0.32). Entre los sujetos que requirieron ventilación mecánica invasiva, el grupo CNAF tuvo una menor frecuencia de traqueostomía en comparación con el grupo control (33.3% en todos los pacientes con IOT, 17.4% CNAF y 45.2% oxigenoterapia estándar - OR 0.26 IC95% 0.06-0.92, p 0.03).

Entre otros resultados analizados, el 56% de los sujetos presentaron falla hemodinámica que requirió soporte inotrópico o vasopresor; 39.3% insuficiencia renal aguda (19% requirió diálisis); 13.1% insuficiencia hepática y 38.1% insuficiencia multiorgánica. La estancia hospitalaria fue de mediana 22 días (IQR 14-35) y la estancia en UCI fue de mediana 13 días (IQR 8-27). La muerte se produjo en el 38.1% de los sujetos. No hubo diferencias significativas entre los grupos en ninguno de estos resultados.

Analisis multivariado

En el análisis multivariado, la disnea al ingreso hospitalario, la puntuación de la Evaluación Secuencial de Falla Orgánica (SOFA) y la relación PaO₂/FiO₂ al momento de la progresión de la oxigenoterapia se identificaron como factores de confusión para la asociación entre el grupo de intervención y el resultado (Tabla 3). Ninguna de las variables incluidas en el modelo fue predictor independiente de IOT. La CNAF no se asoció con una menor frecuencia de IOT después de ajustar los factores de confusión (OR 0.26 IC95% 0.04-1.51 p 0.13).

Variables	TOTAL (n 84) Mediana (IQR) o n (%)	CNAF (n42) Mediana (IQR) o n (%)	Oxígeno standard (n 42) Mediana (IQR) o n(%)	p	n
Tiempo desde admission hospitalaria hasta el empleo de FiO ₂ >0.4 (días)	1 (0-3)	1 (0-3)	1 (0-3)	1	84
Análisis de gases en sangre arterial al momento de progression a FiO ₂ >0.4					

pH	7.43 (7,41-7,45)	7.44 (7,42-7,45)	7.43 (7,40-7,45)	0.066	82
PaCO ₂ (mmHg)	35 (33-38,2)	35 (32,7-37,7)	35.1 (34-40,5)	0.58	82
Índice PaO ₂ /FiO ₂	151,5 (100,4-170)	140.6 (96,2-161,7)	158 (132-174,5)	0.059	82
Índice PaO ₂ /FiO ₂ (calculado o estimado)	150.5 (100,4-170)	134.65 (96,2-161,7)	158 (132-174,5)	0.026	84
Admisión en UTI	83 (98,8%)	42 (100%)	41 (97,6%)	0.31	84
Resultados respiratorios					
Índice de IOT	54 (64.3%)	23 (54.8%)	31 (73.8%)	0.069	84
Tiempo desde ingreso hospitalario a IOT (días)	5 (3-9)	5 (2-9)	5 (4-8)	0.19	54
Duración de la ventilación mecánica invasiva (días)	16 (9-35)	14 (9-25)	20 (9-35)	0.32	54
Traqueostomía (solo en sujetos con ventilación mecánica invasiva)	18/54 (33.3%)	4/23 (17.4%)	14/31 (45.2%)	0.03	54
Otros resultados clínicos					
-Fallo multiorgánico	32 (38.1%)	13 (31%)	19 (45.2%)	0.18	84
-Fallo renal	33 (39.3%)	15 (35.7%)	18 (42.9%)	0.50	84
Requerimiento de diálisis	16 (19%)	7 (16.7%)	9 (21.4%)	0.58	84
-Fallo hepático	11 (13.1%)	8 (19%)	3 (7.1%)	0.10	84
-Fallo hemodinámico (inotrópicos o vasopresores)	47 (56%)	22 (52.4%)	25 (59.5%)	0.51	84
TVP / EP	16 (19%)	7 (16.7%)	9 (21.4%)	0.58	84
Tiempo estadia en UTI (días)	13 (8-27)	10.5 (7-21)	16 (9-34)	0.13	83
Estadia hospitalaria (días)	22 (14-35)	18 (14-28)	26.5 (15-41)	0.20	84
Mortalidad	32 (38.1%)	17 (40.5%)	15 (35.7%)	0.65	84

Tabla 2. Curso clínico. CNAF: cánula nasal de alto flujo. UTI: unidad de terapia intensiva. IOT:

intubación orotraqueal. TVP: trombosis venosa profunda. EP: embolismo pulmonar.

VARIABLES	Análisis univariado		Análisis multivariado		Análisis multivariado	
	OR (95% IC)	P	Modelo completo OR (95% IC)	P	Modelo reducido OR (95% IC)	P
Grupo CNAF	0.38 (0.13-1.07)	0.069	0.25 (0.04-1.49)	0.13	0.26 (0.04-1.51)	0.13
SOFA al ingreso hospitalario	1.08 (0.62-1.87)	0.78	1.23(0.54-2.80)	0.63	1.19(0.54-2.66)	0.66
Temperatura a la admisión hospital	1.01 (0.56-1.83)	0.96	1.01 (0.43-2.40)	0.97		
Índice PaO2/FiO2 al progresar la oxigenoterapia con FIO ₂ >0.4	1.02 (0.99-1.04)	0.06	1.01(0.99-1.04)	0.30	1.01(0.99-1.04)	0.29
Número de comorbilidades (0,1,2,3 or >)	0.88 (0.45-1.75)	0.73	1.16(0.47-2.88)	0.75		
Disnea a la admisión hospitalaria	0.60 (0.14-2.51)	0.48	0.14 (0.005-4.10)	0.26	0.17(0.008-3.24)	0.23

Tabla 3. Análisis univariado y multivariado.

DISCUSIÓN

El principal hallazgo de este estudio fue que el uso de la terapia CNAF en sujetos con IRA hipoxémica de moderada a grave secundaria a COVID-19 no redujo la incidencia de IOT en comparación con la oxigenoterapia estándar.

La evidencia sobre el beneficio de CNAF en sujetos con COVID-19 es escasa y contradictoria. Los registros observacionales de sujetos con IRA por COVID-19 que recibieron CNAF, como estrategia inicial de soporte ventilatorio no invasivo, han mostrado resultados variables en las frecuencias de IOT, así como la mortalidad, que van del 11.1% al 71.6% y del 3% al 48%, respectivamente (116-120). Estas diferencias podrían explicarse por la heterogeneidad observada entre los sujetos incluidos en estos estudios, así como por los criterios empleados para el uso de CNAF.

En cuanto a la evidencia disponible de beneficio o riesgo de este método en comparación con la oxigenoterapia estándar o la VNI en la IRA por COVID-19, Franco et al, en una cohorte retrospectiva de 670 sujetos, compararon la evolución clínica de 3 grupos de sujetos, clasificados según a la estrategia inicial de soporte no invasivo, observándose una frecuencia de IOT del 29% en el grupo CNAF, del 25% en el grupo CPAP y del 28% en el grupo VNI, y una tasa de mortalidad a los 30 días del 16%, 30% y 30%, respectivamente (11). Después de ajustar por factores de confusión, no observaron diferencias en IOT, mortalidad o duración de la estancia hospitalaria entre los grupos. Estos resultados contrastan con los informados recientemente por el grupo COVID-ICU (27), que realizó un estudio de cohorte prospectivo de 1491 pacientes con COVID-19 ingresados en cuidados

críticos, sin requerimiento de IOT durante las primeras 24 horas posteriores al ingreso. La frecuencia de IOT fue del 49% en el grupo de oxigenoterapia estándar, del 48% en el grupo de CNAF y del 60% en el grupo de VNI; la mortalidad a los 28 días fue del 15%, 19% y 35%, respectivamente. En el análisis multivariante, la CNAF se asoció a una reducción del riesgo de IOT respecto a la oxigenoterapia estándar o la VNI (OR 0.6; IC95% 0.36-0.99) y no fue un predictor independiente de mortalidad, mientras que la VNI se asoció a un aumento mortalidad.

A la fecha sólo existen dos ECA que evaluaron los beneficios de CNAF en comparación con otras terapias en sujetos con COVID-19 IRA hipoxémica, y sus resultados también son opuestos. RECOVERY Respiratory Support fue un ECA multicéntrico, de tres brazos, abierto, adaptable, que incluyó a 1272 sujetos y comparó la IOT o la muerte a los 30 días en sujetos asignados a oxigenoterapia estándar, CNAF o CPAP (58). La frecuencia de IOT a los 30 días fue 41.6% oxigenoterapia estándar vs 41.1% CNAF y 41.3% oxigenoterapia estándar vs 33.4% CPAP; La mortalidad a los 30 días fue del 18.8% con oxigenoterapia estándar frente al 20% de CNAF y del 19.2% con oxigenoterapia estándar frente al 16.7% de CPAP. La CNAF no se asoció con una menor frecuencia o mortalidad de IOT en comparación con la oxigenoterapia estándar (Odds Ratio ajustada 0.96; IC95% 0.70-1.31), mientras que la CPAP se asoció con una reducción del riesgo de IOT en comparación con la oxigenoterapia estándar (Odds Ratio ajustado 0.66). IC95% 0.47-0.93).

Los investigadores de HiFlo-Covid realizaron un ECA multicéntrico, de dos brazos, abierto, que incorporó a 220 sujetos que fueron asignados aleatoriamente a la

oxigenoterapia estándar o CNAF. Los resultados coprimarios fueron la necesidad de intubación y el tiempo de recuperación clínica hasta el día 28. La IOT se produjo en el 34.3 % y el 51% de los pacientes con oxigenoterapia estándar y CNAF. Después de ajustar las variables pronósticas, la CNAF se asoció con una reducción del riesgo de IOT en comparación con la oxigenoterapia estándar (HR 0.62; IC95%, 0.39-0.96; p = 0.03); no se observaron diferencias en la mortalidad (57).

Aunque los ECA suelen tener una gran validez interna, en el caso particular de los ensayos de terapia IRA hipoxémica, la generalización de los resultados puede ser difícil por diferentes razones. En primer lugar, la frecuencia y mortalidad de IOT observada en el grupo control, en ambos estudios, fue inferior a la observada en registros previos (109,110). En este sentido, los estudios cuasi-experimentales pueden reflejar datos del “mundo real” con mayor precisión. En Argentina, por ejemplo, donde se realizó el presente estudio, el Registro COVID-19 de la Sociedad Argentina de Medicina reportó una frecuencia de IOT del 70% y una mortalidad del 54% en sujetos ingresados en UCI, muy similar a los hallazgos mostrados en este trabajo (121). En segundo lugar, las intervenciones evaluadas, que no se pueden enmascarar, también limitan la generalización de los resultados de los ECA. Como señalaron Tobin et al, la decisión de progresar en el soporte ventilatorio depende de numerosos factores relacionados con la experiencia, el entrenamiento y la intuición clínica que no son fácilmente cuantificables o “protocolizables”, por lo que existe cierta posibilidad de que las frecuencias de IOT observadas puedan haberse visto afectadas por las expectativas del médico tratante sobre los beneficios de la terapia (113).

Este estudio tiene varias limitaciones. El tamaño de la muestra se estimó para detectar una diferencia absoluta entre los grupos del 30% en la frecuencia de IOT; dado que la diferencia observada fue menor que la estimada, el estudio podría carecer de potencia para detectar diferencias en los resultados evaluados. Debido a la naturaleza cuasi-experimental del estudio, la asignación a la intervención o control no se realizaron de forma aleatoria, por lo que hubo riesgo de sesgo en la selección de los sujetos. Para reducir este sesgo se utilizó un diseño pareado por edad y sexo, y el pareamiento fue realizado por un profesional que no participaba en la tarea asistencial ni tenía información sobre los resultados. También se incluyeron un gran número de variables pronósticas identificadas en otros estudios para poder discriminar su influencia en los resultados. Al tratarse de un estudio retrospectivo, también existe riesgo de sesgo en la recogida de datos. Es posible que este riesgo se haya minimizado ya que no se incorporaron las variables que dependen del “recuerdo” y en la mayoría de los sujetos se dispuso de datos sobre las variables clínicas pronósticas más relevantes identificadas en estudios previos. La excepción pueden ser los datos sobre el posicionamiento en prono vigil y otros biomarcadores inflamatorios, que no se pudieron recopilar porque no estaban disponibles en la mayoría de los registros clínicos.

CONCLUSIÓN

Los resultados de este estudio sugieren que la terapia con CNAF en sujetos con IRHA secundaria a COVID-19 no se asocia con una menor frecuencia de IOT en comparación con la oxigenoterapia estándar, después de ajustar los factores de confusión. Dado que la evidencia sobre el beneficio de CNAF en sujetos con COVID-19 es particularmente contradictoria, se requiere la instrumentación de nuevos estudios para resolver esta brecha de conocimiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maggiore SM, Idone FA, Vaschetto R, Festa R, Cataldo A, Antonicelli F, Montini L, De Gaetano A, Navalesi P, Antonelli M. Nasal high-flow versus Venturi mask oxygen therapy after extubation. Effects on oxygenation, comfort, and clinical outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 282-288.
2. Mauri T, Turrini C, Eronia N, Grasselli G, Volta CA, Bellani G, Pesenti A. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 1207-1215.
3. Corley A, Caruana LR, Barnett AG, Tronstad O, Fraser JF. Oxygen delivery through high-flow nasal cannulae increase end-expiratory lung volume and reduce respiratory rate in post-cardiac surgical patients. *Br J Anaesth* 2011; 107: 998-1004.
4. Song HZ, Gu JX, Xiu HQ, Cui W, Zhang GS. The value of high-flow nasal cannula oxygen therapy after extubation in patients with acute respiratory failure. *Clinics (Sao Paulo)* 2017; 72: 562-567.
5. Chanques G, Riboulet F, Molinari N, Carr J, Jung B, Prades A, Galia F, Futier E, Constantin JM, Jaber S. Comparison of three high flow oxygen therapy delivery devices: a clinical physiological cross-over study. *Minerva Anestesiol* 2013; 79: 1344-1355.
6. Parke R, McGuinness S, Eccleston M. Nasal high-flow therapy delivers low level positive airway pressure. *Br J Anaesth* 2009; 103: 886-890.
7. Parke RL, Eccleston ML, McGuinness SP. The effects of flow on airway pressure during nasal high-flow oxygen therapy. *Respir Care* 2011; 56: 1151-1155.
8. Parke RL, McGuinness SP. Pressures delivered by nasal high flow oxygen during all phases of the respiratory cycle. *Respir Care* 2013; 58: 1621-1624
9. Mauri T, Alban L, Turrini C, Cambiaghi B, Carlesso E, Taccone P, Bottino N, Lissoni A, Spadaro S, Volta CA, Gattinoni L, Pesenti A, Grasselli G. Optimum

support by high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure: effects of increasing flow rates. *Intensive Care Med* 2017; 43: 1453-1463

10. Moller W, Celik G, Feng S, Bartenstein P, Meyer G, Oliver E, Schmid O, Tatkov S. Nasal high flow clears anatomical dead space in upper airway models. *J Appl Physiol* (1985) 2015; 118: 1525-1532.

11. Moller W, Feng S, Domanski U, Franke KJ, Celik G, Bartenstein P, Becker S, Meyer G, Schmid O, Eickelberg O, Tatkov S, Nilius G. Nasal high flow reduces dead space. *J Appl Physiol* (1985) 2017; 122: 191-197.

12. Vargas F, Saint-Leger M, Boyer A, Bui NH, Hilbert G. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula Oxygen in Critical Care Subjects. *Respir Care* 2015; 60: 1369-1376.

13. Delorme M, Bouchard PA, Simon M, Simard S, Lellouche F. Effects of High-Flow Nasal Cannula on the Work of Breathing in Patients Recovering From Acute Respiratory Failure. *Crit Care Med* 2017; 45: 1981- 1988.

14. Brochard L. Ventilation-induced lung injury exists in spontaneously breathing patients with acute respiratory failure: Yes. *Intensive Care Medicine* 2017; 43: 250-252.

15. Porhomayon J, Papadakos P, Nader ND. Failed weaning from mechanical ventilation and cardiac dysfunction. *Crit Care Res Pract* 2012; 2012: 173527.

16. Hernandez G, Vaquero C, Gonzalez P, Subira C, Frutos-Vivar F, Rialp G, Laborda C, Colinas L, Cuenca R, Fernandez R. Effect of Postextubation High-Flow Nasal Cannula vs Conventional Oxygen Therapy on Reintubation in Low-Risk Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 1354-1361.

17. Hernandez G, Vaquero C, Colinas L, Cuenca R, Gonzalez P, Canabal A, Sanchez S, Rodriguez ML, Villasclaras A, Fernandez R. Effect of Postextubation High-Flow Nasal Cannula vs Noninvasive Ventilation on Reintubation and Postextubation Respiratory Failure in High-Risk Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316: 1565-1574.

18. Hasani A, Chapman TH, McCool D, Smith RE, Dilworth JP, Agnew JE. Domiciliary humidification improves lung mucociliary clearance in patients with bronchiectasis. *Chron Respir Dis* 2008; 5: 81-86.
19. Tiruvoipati R, Lewis D, Haji K, Botha J. High-flow nasal oxygen vs high-flow face mask: a randomized crossover trial in extubated patients. *J Crit Care* 2010; 25: 463-468.
20. Rittayamai N, Tscheikuna J, Rujiwit P. High-flow nasal cannula versus conventional oxygen therapy after endotracheal extubation: a randomized crossover physiologic study. *Respir Care* 2014 Apr;59(4):485-90.
21. Ricard JD, Roca O, Lemiale V, Corley A, Braunlich J, Jones P, et al. Use of nasal high flow oxygen during acute respiratory failure, *Intensive Care Med* (2020) 46:2238–2247
22. Masclans JR, Pérez-Terána P and Roca O. The role of high flow oxygen therapy in acute respiratory failure. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2015.05.009>
23. Helviz Y and Einav S. A Systematic Review of the High-flow Nasal Cannula for Adult Patients *Critical Care* (2018) 22:71. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-1990-4>
24. Sujuan Liang, Zhizheng Liu, Yueling Qin & Yue Wu (2021): The effect of high flow nasal oxygen therapy in intensive care units: a systematic review and meta-analysis, *Expert Review of Respiratory Medicine*, DOI: 10.1080/17476348.2021.1937131
25. 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 February 21;189:E260-7. doi: 10.1503/cmaj.160570
26. Messika J, Ben Ahmed K, Gaudry S et al (2015) Use of high-flow nasal cannula oxygen therapy in subjects with ARDS: a 1-year observational study. *Respir Care* 60:162–169

27. Roca O, de Acilu MG, Caralt B et al (2015) Humidified high flow nasal cannula supportive therapy improves outcomes in lung transplant recipients readmitted to the intensive care unit because of acute respiratory failure. *Transplantation* 99:1092–1098
28. Rello J, Pérez M, Roca O et al (2012) High-flow nasal therapy in adults with severe acute respiratory infection: a cohort study in patients with 2009 influenza A/H1N1v. *J Crit Care* 27:434–439
29. Frat JP, Thille AW, Mercat A et al (2015) High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 372(23):2185–2196
30. Rochweg B, Granton D, Wang DX et al (2019) High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 45:563–572
31. Doshi P, Whittle JS, Bublewicz M et al (2018) High-velocity nasal insufflation in the treatment of respiratory failure: a randomized clinical trial. *Ann Emerg Med* 72:73–83.e5
32. Yue-Nan Ni, Jian Luo, He Yu, Dan Liu, Ni Zhong, Jiangli Cheng, et al. Can high-flow nasal cannula reduce the rate of endotracheal intubation in adult patients with acute respiratory failure compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation? A systematic review and meta-analysis. *CHEST* (2017), doi: 10.1016/j.chest.2017.01.004.
33. Monro-Somerville T, Sim M, Ruddy J et al (2017) 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* 45:e449–e456
34. Coudroy R, Jamet A, Petua P, Robert R, Frat JP, Thille AW. High-flow nasal cannula oxygen therapy versus noninvasive ventilation in immunocompromised patients with acute respiratory failure: an observational cohort study. *Ann Intensive Care* 2016; 6: 45.

35. Frat JP, Ragot S, Girault C, Perbet S, Prat G, Boulain T, et al. Effect of non-invasive oxygenation strategies in immunocompromised patients with severe acute respiratory failure: a post-hoc analysis of a randomised trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 646-652.
36. Mokart D, Geay C, Chow-Chine L, Brun JP, Faucher M, Blache JL, Bisbal M, Sannini A. High-flow oxygen therapy in cancer patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2015; 41: 2008-2010.
37. Roca O, de Acilu MG, Caralt B, Sacanell J, Masclans JR, collaborators ICU. Humidified high flow nasal cannula supportive therapy improves outcomes in lung transplant recipients readmitted to the intensive care unit because of acute respiratory failure. *Transplantation* 2015; 99: 1092-1098
38. Ansari BM, Hogan MP, Collier TJ, Baddeley RA, Scarci M, Coonar AS, et al. A Randomized Controlled Trial of High-Flow Nasal Oxygen (Optiflow) as Part of an Enhanced Recovery Program After Lung Resection Surgery. *Ann Thorac Surg* 2016; 101: 459-464.
39. Corley A, Bull T, Spooner AJ, Barnett AG, Fraser JF. Direct extubation onto high-flow nasal cannulae post-cardiac surgery versus standard treatment in patients with a BMI ≥ 30 : a randomised controlled trial. *Intensive Care Med* 2015; 41: 887-894.
40. Futier E, Paugam-Burtz C, Godet T, Khoy-Ear L, Rozencwajg S, Delay JM, et al. Effect of early postextubation high-flow nasal cannula vs conventional oxygen therapy on hypoxaemia in patients after major abdominal surgery: a French multicentre randomised controlled trial (OPERA). *Intensive Care Med* 2016; 42: 1888- 1898.
41. Parke R, McGuinness S, Dixon R, Jull A. Open-label, phase II study of routine high-flow nasal oxygen therapy in cardiac surgical patients. *Br J Anaesth* 2013; 111: 925-931.
42. Stephan F, Berard L, Rezaiguia-Delclaux S, Amaru P, Bi POPSG. High-Flow Nasal Cannula Therapy Versus Intermittent Noninvasive Ventilation in Obese Subjects After Cardiothoracic Surgery. *Respir Care* 2017; 62: 1193-1202.

43. Ni YN, Luo J, Yu H, Liu D, Liang BM, Yao R, Liang ZA. Can high-flow nasal cannula reduce the rate of reintubation in adult patients after extubation? A meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2017; 17: 142
44. Drake MG. High-Flow Nasal Cannula Oxygen in Adults: An Evidence-based Assessment. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15: 145-155.
45. Martins Tomazini B, Besen BA. High-Flow Oxygen vs Noninvasive Ventilation for Postextubation Respiratory Failure. *JAMA* 2017; 317: 855.
46. Fernandez R, Subira C, Frutos-Vivar F, Rialp G, Laborda C, Masclans JR, Lesmes A, Panadero L, Hernandez G. High-flow nasal cannula to prevent postextubation respiratory failure in high-risk non- hypercapnic patients: a randomized multicenter trial. *Ann Intensive Care* 2017; 7: 47.
47. Chen L, Li HL, Brochard L. High-flow nasal cannula in postextubation management. *J Thorac Dis* 2016; 8: E1013-E1016
48. Hu M, Zhou Q, Zheng R, Li X, Ling J, Chen Y, et al. Application of high-flow nasal cannula in hypoxemic patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med*. 2020 Dec 24;20(1):324. doi: 10.1186/s12890-020-01354-w.
49. Delbove A, Foubert A, Mateos F, Guy T, Gousseff M. High flow nasal cannula oxygenation in COVID-19 related acute respiratory distress syndrome: a safe way to avoid endotracheal intubation? *Ther Adv Respir Dis*. Jan-Dec 2021;15:17534666211019555. doi: 10.1177/17534666211019555.
50. Zhao Z, Cao H, Cheng Q, Li N, Zhang S, Ge Q. Effect of noninvasive positive pressure ventilation and high-flow nasal cannula oxygen therapy on the clinical efficacy of coronavirus disease 2019 patients with acute respiratory distress syndrome. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2021 Jun;33(6):708-713. doi: 10.3760/cma.j.cn121430-20210104-00002.
51. Colaianni-Alfonso N, Montiel G, Castro-Sayat M, Siroti C, Vega ML, Toledo A, et al. Combined Noninvasive Respiratory Support Therapies to Treat COVID-19. *Respir Care*. 2021 Dec;66(12):1831-1839. doi: 10.4187/respcare.09162.

52. Ferrer S, Sancho J, Bocigas I, Bures E, Mora H, Monclou E. ROX index as predictor of high flow nasal cannula therapy success in acute respiratory failure due to SARS-CoV-2. *Respir Med.* Nov-Dec 2021;189:106638. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106638.
53. Garner O, Dongarwar D, Salihu HM, Barrantes Pérez JH, Abraham J, McBride C, et al. Predictors of failure of high flow nasal cannula failure in acute hypoxemic respiratory failure due to COVID-19. *Respir Med.* Aug-Sep 2021;185:106474. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106474.
54. Duan J, Chen B, Liu X, Shu W, Zhao W, Li J, et al. Use of high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in patients with COVID-19: A multicenter observational study. *Am J Emerg Med.* 2021 Aug;46:276-281. doi: 10.1016/j.ajem.2020.07.071.
55. Vianello A, Arcaro G, Molena B, Turato C, Sukthi A, Guarnieri G, et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy to treat patients with hypoxemic acute respiratory failure consequent to SARS-CoV-2 infection. *Thorax.* 2020 Nov;75(11):998-1000. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-214993.
56. Teng XB, Shen Y, Han MF, Yang G, Zha L, Shi JF. The value of high-flow nasal cannula oxygen therapy in treating novel coronavirus pneumonia. *Eur J Clin Invest.* 2021 Mar;51(3):e13435. doi: 10.1111/eci.13435.
57. Ospina-Tascón, GA, Calderón-Tapia LE, García AF, et al. Effect of High-Flow vs Conventional Oxygen Therapy on Invasive Mechanical Ventilation and Recovery in Severe COVID-19. *JAMA.* 2021;326(21):2161-2171
58. Perkins GD, Ji C, Connolly BA, Couper K, Lall R, Baillie JK, et al. An adaptive randomized controlled trial of non-invasive respiratory strategies in acute respiratory failure patients with COVID-19. 2021. August, 4. <https://doi.org/10.1101/2021.08.02.21261379>
59. Gallardo A, Dévoli AP, Arévalo GEB, Saavedra SN, Moracci RS, Pratto RA, Plotnikow GA, Leone JL, Travetto CM. High-Flow Nasal Cannula and Standard Oxygen in Acute Hypoxemic Respiratory Failure Due to COVID-19. *Respir Care.*

2022 Jul 19:respcare.10019. doi: 10.4187/respcare.10019. Epub ahead of print. PMID: 35853703.

60. Ehrmann S, Li J, Ibarra-Estrada M, et al. Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(12):1387-1395. doi:10.1016/S2213-2600(21)00356-8

61. Perez-Nieto OR, Escarraman-Martinez D, Guerrero-Gutierrez MA, et al. Awake prone positioning and oxygen therapy in patients with COVID-19: The APRONOX study [published online ahead of print, 2021 Jul 15]. *Eur Respir J*. 2021;2100265. doi:10.1183/13993003.00265-2021

62. Esperatti M, Busico M, Fuentes N, Gallardo A, Osatnik J, Vitali A, et al. Impact of exposure time in awake prone positioning on clinical outcomes of patients with COVID-19-related acute respiratory failure treated with high-flow nasal oxygen: a multicenter cohort study. *Crit Care*. 2022 Jan 7;26(1):16. doi: 10.1186/s13054-021-03881-2.

63. Pérez-Nieto OR, Guerrero-Gutiérrez MA, Deloya-Tomas E, Ñamendys-Silva SA. Prone positioning combined with high-flow nasal cannula in severe noninfectious ARDS. *Crit Care*. 2020;24(1):114. Published 2020 Mar 23. doi:10.1186/s13054-020-2821-y

64. Kaur, R., Vines, D.L., Mirza, S. *et al*. Early versus late awake prone positioning in non-intubated patients with COVID-19. *Crit Care* 25, 340 (2021). doi: 10.1186/s13054-021-03761-9.

65. Bräunlich J, Goldner F, Wirtz H. Nasal highflow eliminates CO₂ from lower airways. *Respir Physiol Neurobiol* 2017;242: 86-8.

66. Su, L., Zhao, Q., Liu, T., Xu, Y., Li, W., & Zhang, A. *Efficacy of High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy in Patients with Mild Hypercapnia*. *Lung*. 2021. doi:10.1007/s00408-021-00472-4

67. Nam KH, Kang HK, Lee SS, Park SH, Kang SW, Hwang JJ, et al. Effects of high-flow nasal cannula in patients with mild to moderate hypercapnia: a prospective observational study. *Acute and Critical Care* 2021 August 36(3):249-255 <https://doi.org/10.4266/acc.2020.01102>
68. Lee MK, Choi J, Park B, Kim B, Lee SJ, Kim SH, et al. High flow nasal cannulae oxygen therapy in acute-moderate hypercapnic respiratory failure. *The Clinical Respiratory Journal*. 2018. 12(6), 2046–2056. doi:10.1111/crj.12772
69. McKinstry S, Pilcher J, Bardsley G, Berry J, Van de Hei S, Braithwaite I, et al. Nasal high flow therapy and PtCO₂ in stable COPD: A randomized controlled cross-over trial. *Respirology*. 2018 Apr;23(4):378-384. doi: 10.1111/resp.13185.
70. Plotnikow GA, Accoce M, Fredes S, Tiribelli N, Setten M, Dorado J, et al. High-Flow Oxygen Therapy Application in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients With Acute Hypercapnic Respiratory Failure: A Multicenter Study. *Crit Care Explor*. 2021 Feb 12;3(2):e0337. doi: 10.1097/CCE.0000000000000337.
71. Sun J, Li Y, Ling B, Zhu Q, Hu Y, Tan D, Geng P, Xu J. High flow nasal cannula oxygen therapy versus non-invasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease with acute-moderate hypercapnic respiratory failure: an observational cohort study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019 Jun 5;14:1229-1237. doi: 10.2147/COPD.S206567.
72. Kim ES, Lee H, Kim SJ, Park J, Lee Y J, Park JS, et al. Effectiveness of high-flow nasal cannula oxygen therapy for acute respiratory failure with hypercapnia. *Journal of Thoracic Disease*. 2018. 10(2), 882–888. doi:10.21037/jtd.2018.01.125
73. Bae SH, Han M, Kim C, Lee H, Ahn JJ, Kim JH, Kang BJ. High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy Can Be Effective for Patients in Acute Hypoxemic Respiratory Failure with Hypercapnia: a Retrospective, Propensity Score-Matched Cohort Study. *J Korean Med Sci*. 2020 Mar 16;35(10):e67. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e67.
74. Lim BL, Ng WM and Lee WF. High flow nasal cannula oxygen versus noninvasive ventilation in adult acute respiratory failure: a systematic review of

randomized-controlled trials. *Eur J Emerg Med.*2019 Feb;26(1):9-18. doi: 10.1097/MEJ.0000000000000557.

75. Cortegiani A, Crimi C, Sanfilippo F, Noto A, Di Falco D, Grasselli G, et al. High flow nasal therapy in immunocompromised patients with acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2019;50:250-256.

76. Kang H, Zhao Z, Tong Z. Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy in immunocompromised subjects with acute respiratory failure. *Respir Care.* 2020. 2020 Mar;65(3):369-376. doi:10.4187/respcare.07205.

77. Zayed Y, Banifadel M, Barbarawi M, Kheiri B, Chahine A, Rashdan L, et al. Noninvasive oxygenation strategies in immunocompromised patients with acute hypoxemic respiratory failure: a pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intensive Care Med.* 2020 Nov;35(11):1216-1225.

78. Lu Z, Chang W, Meng S, Xue M, Xie J, Xu J, et al. The Effect of High-Flow Nasal Oxygen Therapy on Postoperative Pulmonary Complications and Hospital Length of Stay in Postoperative Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Intensive Care Med.* 2020 Oct;35(10):1129-1140. doi: 10.1177/0885066618817718.

79. Chaudhuri D, Granton D, Wang DX, Burns KEA, Helviz Y, Einav S, et al. High-Flow Nasal Cannula in the Immediate Postoperative Period. *Chest.* 2020. 158(5), 1934–1946. doi:10.1016/j.chest.2020.06.038

80. Xiang G, Wu Q, Xie L, Song J, Wu X, Hao S, et al. High flow nasal cannula versus conventional oxygen therapy in postoperative patients at high risk for pulmonary complications: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Clinical Practice.*2020. doi:10.1111/ijcp.13828

81. Mei Xia, Weina Li, Jie Yao, Ying Jin, Gaoli Du, Qianfeng Xu, et al. A postoperative comparison of high-flow nasal cannula therapy and conventional oxygen therapy for esophageal cancer patients. *Ann Palliat Med.* 2021 Mar;10(3):2530-2539. doi: 10.21037/apm-20-1539.

82. Gallardo A, Gigliotti C, Saavedra S, Zamarrón-López EI, Guerrero-Gutiérrez MA, Pérez-Nieto OR. Strategies for monitoring and predicting failure to high-flflow nasal cannula therapy in the ED, *American Journal of Emergency Medicine*, <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.12.046>).
83. Roca O, Messika J, Caralt B, García-de-Acilu M, Sztrymf B, Ricard JD, Masclans JR. Predicting success of high-flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxemic respiratory failure: The utility of the ROX index. *J Crit Care*.2016 Oct;35:200-5. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.05.022.
84. Roca O, Caralt B, Messika J, Samper M, Sztrymf B, Hernández G, et al. An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal High-Flow Therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Jun 1;199(11):1368-1376. doi: 10.1164/rccm.201803-0589OC.
85. Karim HMR, Esquinas AM. Success or failure of high flow nasal oxygen therapy: ROX index is good, modified ROX may be better. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Jul 1;200(1):116-117.
86. Goh KJ, Chai HZ, Ong TH, et al. Early prediction of high flflow nasal cannula therapy outcomes using a modified ROX index incorporating heart rate. *J Intensive Care*. 2020;8:41. <https://doi.org/10.1186/s40560-020-00458-z>.
87. Valencia CF, Lucero OD, Castro OC, et al. Comparison of ROX and HACOR scales to predict high-flow nasal cannula failure in patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Sci Rep*. 2021;11:22559. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02078-5>
88. Blez D, Soulier A, Bonnet F, Gayat E, Garnier M. Monitoring of high-flflow nasal cannula for SARS-CoV-2 severe pneumonia: less is more, better look at respiratory rate. *Intensive Care Med*. 2020;46(11):2094–5. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06199-9>.)
89. Apigo, M., Schechtman, J., Dhliwayo, N. et al. Development of a work of breathing scale and monitoring need of intubation in COVID-19 pneumonia. *Crit Care* 24, 477 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03176-y>

90. Gallardo A, Zamarrón-López E, Deloya-Tomas E, Pérez-Nieto OR. Advantages and limitations of the ROX index [published online ahead of print, 2022 Mar 23]. *Pulmonology*. 2022;S2531-0437(22)00071-X. doi:10.1016/j.pulmoe.2022.02.008
91. González, J., Benítez, I.D., de Gonzalo-Calvo, D. *et al*. Impact of time to intubation on mortality and pulmonary sequelae in critically ill patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Crit Care* **26**, 18 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03882-1>
92. Rello J, Pérez M, Roca O et al (2012) High-flow nasal therapy in adults with severe acute respiratory infection: a cohort study in patients with 2009 influenza A/H1N1v. *J Crit Care* 27:434–439
93. Kang BJ, Koh Y, Lim C-M et al (2015) Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive Care Med* 41:623–632
94. Zhu N, Zhang D, Wang W et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* (2020) 382:727–733. doi: 10.1056/NEJMoa20010173.
95. Bouadma L, Lescure FX, Lucet JC et al. Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists. *Intensive Care Med*. 2020 Apr;46(4):579-582. doi: 10.1007/s00134-020-05967-x.
96. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
97. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
98. Wu C, Chen X, Cai Y et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019

Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934-943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.

99. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report–61. Internet (fecha de ultimo acceso 22/03/2020). Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200321-sitrep-61-covid-19.pdf?sfvrsn=6aa18912_2.

100. Mannucci E, Silverii GA, Monami M. Saturation of critical care capacity and mortality in patients with the novel coronavirus (COVID-19) in Italy. *Trends in Anaesthesia & Critical Care.* 2020 Aug; 33: 33–34. doi: 10.1016/j.tacc.2020.05.002

101. Rodriguez-Llanesa JM, Castro Delgado R, Pedersen MG et al. Surging critical care capacity for COVID-19: Key now and in the future. *Progress in Disaster Science.* 2020; 8: 100136. doi: 10.1016/j.pdisas.2020.100136.

102. Zhang TT, Dai B, Wang W. Should the High-flow Nasal Oxygen Therapy be used or Avoided in COVID-19? *J Transl Int Med.* 2020 Jun 30;8(2):57-58. doi: 10.2478/jtim-2020-0018.

103. Lyons C, Callaghan M. The use of high-flow nasal oxygen in COVID-19. *Anaesthesia.* 2020 Jul;75(7):843-847. doi: 10.1111/anae.15073.

104. Vargas F, Saint-Leger M, Boyer A et al. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula Oxygen in Critical Care Subjects. *Respir Care* 2015; 60: 1369-1376. doi: 10.4187/respcare.03814.

105. Gauna ME, Bernava JL. Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas ante la Respuesta Inmune Trombótica Asociada a COVID-19 (RITAC). *CorSalud* 2020 Ene-Mar;12(1):60-63

106. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A. Baseline characteristics and outcomes of

1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. JAMA. 2020;323(16):1574-1581.doi: 10.1001/jama.2020.5394.

107. Auld SC, Caridi-Scheible M. Delivering Care From an Unstable Evidence Base: The Evolving Care of Coronavirus Disease 2019 Through the Lens of High-Flow Nasal Oxygen Crit Care Med. 2020 Nov;48(11):1704-1706. doi: 10.1097/CCM.0000000000004626.

108. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study Intensive Care Med. 2020:1–14. doi: 10.1007/s00134-020-06294-x.

109. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region - case series. N Engl J Med 2020; 382:2012-2022. doi: 10.1056/NEJMoa2004500.

110. Franco C, Facciolongo N, Tonelli R et al. Feasibility and clinical impact of out-of-ICU noninvasive respiratory support in patients with COVID-19-related pneumonia. Eur Respir J . 2020;56(5):2002130. doi: 10.1183/13993003.02130-2020.

111. Tverrin J. Helmet CPAP Versus HFNC in COVID-19 (COVID HELMET). NCT04395807. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04395807?term=HFNC&cond=Covid19&draw=2&rank=1>

112. Shadish WR, Cook TD, Campbell DT. Experimental and Quasi-Experimental Designs for Generalized Causal Inference. 2002. Boston: Houghton Mifflin.

113. Tobin MJ, Jubran A, Laghi F. Noninvasive strategies in COVID-19: epistemology, randomised trials, guidelines, physiology. *Eur Respir J*. 2020 Dec 10;2004247. doi: 10.1183/13993003.04247-2020.
114. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020 Jun 6;395(10239):1763-1770. doi: 10.1101/2020.04.15.20067157.
115. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vanderbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med*. 2007; 4(10):e296
116. Panadero C, Abad-Fernández A, Rio-Ramirez MT, Acosta Gutierrez CM, Calderon-Alcala M, Lopez-Riolobos C, et al. High-flow nasal cannula for Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) due to COVID-19. *Multidiscip Respir Med*. 2020 Jan 28; 15(1): 693.
117. Chandel A, Patolia S, Brown AW, Collins AC, Sahjwani D, Khangoora V, et al. High-Flow Nasal Cannula Therapy in COVID-19: Using the ROX Index to Predict Success. *Respir Care* 2021 Jun;66(6):909-919.
118. Hernandez-Romieu AC, Adelman MW, Hockstein MA, Robichaux CJ, Edwards JA, Fazio JC, et al; and the Emory COVID-19 Quality and Clinical Research Collaborative. Timing of Intubation and Mortality Among Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients: A Single-Center Cohort Study. *Crit Care Med*. 2020 Nov;48(11):e1045-e1053.

119. Zucman N, Mullaert J, Roux D, Roca O, Ricard JD and Contributors. Prediction of outcome of nasal high flow use during COVID-19-related acute hypoxemic respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2020 Oct;46(10):1924-1926.

120. Xiaobo Yang, Yuan Yu, Jiqian Xu, Huaqing Shu, Jia'an Xia, Hong Liu, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 475–81.

121. Boietti BR, Mirofsky M, Valentini R, Peuchot VA, Cámara LA, Pollán JA y col, en representación del Grupo de Trabajo COVID-19. Análisis descriptivo de 4776 pacientes internados en servicios de clínica médica por COVID-19. Resultados del Registro Multicéntrico Argentino - REMA-COVID-19. *Medicina (B Aires)*. 2021;81(5):703-714

ANEXO 1

Tabla 1. Series de casos que reportan resultados de terapia con CNAF en pacientes COVID 19 que arrojó la búsqueda en Pubmed en fecha 19/12/20 con términos “High flow oxygen AND COVID” y “High flow nasal cannula AND COVID”. Aclaración: se incluyeron sólo aquellas que tengan N en grupo CNAF mayor o igual a 10.

AUTOR	Diseño	Tipo de pacientes incluidos	Período de inclusión	Tamaño de muestra nT total nC CAFO nc control	Motivo Indicación CAFO	PAFI M±DS o Md (Q1-Q3) o n >200 y n <220	Edad M±DS o Md (Q1-Q3)	% masc	Días duración (M±DS o Md (Q3))
Wang K (1)	RETROSP	Admitidos con IRA severa	01/01/20-04/03/20	nT 27 nC 17	NR	>200: n 6 <200: n 11	65 (56–75)	41%	3,16 (1,41–7,7)
Yang X (2)	RETROSP	Admitidos a UCI	12/19-01/20	nT 52 nC 33	NR	NR	Tot 59,7 ±13,3	Tot 67%	NR
Zhou F (3)	RETROSP	Adultos hospitalizados	Egreso hosp al 31/01/20	nT 191 nC 41	NR	NR	Tot 56 (46-67)	Tot 62%	NR
Duan J (4)	RETROSP	Admitidos con IRA que usaron VNI o CAFO como terapia de primera línea	01/20-03/20	nT 36 nC 23 nc 13 (NIV)	NR	>200: nC 9 nc 3 <200: nC 14 nc 10 ¹	CAFO 65 ± 14 NIV 50 ± 14	CAFO 52% NIV 92%	CAFO 3.6 (1.6–10.0) NIV 6.8 (4.5–10.0)
Zucman N (5)	RETROSP	Admitidos a UCI que usaron CAFO	08/03/20-16/04/20	nT 116 nC 62	NR	NR	55 (48–63)	NR	NR
Ferrando C (6)	PROSPEC	Admitidos con IRA	12/03/20-09/06/20	nT 1076 nC 199	Spo2 < 93% con mascarera reservorio a 15 L/min	111.0 (83–144)	63.0 (55.0–71.0)	72.7%	Fallo 1(1-2,5) ²
Calligaro G (7)	PROSPEC	Admitidos que usaron CAFO	06/04/20-30/06/20	nC 293	A discreción del médico tratante	68 (54–92)	52 (44–58)	56%	Éxito 6 (3–9) Fallo 2 (1–5)
Xia J (8)	RETROSP	Admitidos que usaron CAFO dentro de los 14 días de admisión	15/02/20-17/03/20	nC 43	Falla de OC para aliviar el distress respiratorio o PAFI <300 o requerimiento OC >5 L/min para lograr Spo2 > 93%	NR	63 ± 7	58,1%	Tot 4.0 (2.0–7.0) Éxito 5.0 (3.0–10.0) Fallo 3.5 (1.5–10.0)
Franco C (9)	PROSPEC	Admitidos en unidad de neumonología	01/03/20-10/05/20	nT 670 nC 163 nc 330 (CPAP) nc 177(VNI)	SaO2 <94%, FR >20 con poca respuesta a OC 10–15 L·min ⁻¹ o PAFI <200	CAFO 166±65 CPAP 151±90 NIV 138±66	CAFO 65.7±14.7 CPAP 70.3±12.1 NIV 66.8±13.5	CAFO 69.9% CPAP 67.6% NIV 71.8%	NR
AUTOR	Diseño	Tipo de pacientes incluidos	Período de inclusión	Tamaño de muestra nT total nC CAFO nc control	Motivo Indicación CAFO	PAFI M±DS o Md (Q1-Q3) o n >200 y n <220	Edad M±DS o Md (Q1-Q3)	% masc	Días duración (M±DS o Md (Q3))
Blez D (10)	PROSPEC	Admitidos a UCI que usaron CAFO	03/20-04/20	nC 30	Req OC > 6 L/min con FR >20 o rápido empeoramiento del estado clínico con OC (aumento de FR >10 en últimas 6 horas o flujo de ox > 4L/min).	NR	64 (59-68)	70%	Éxito 5 (4–7) Fallo 1 (0.9–2.1)
Guy T (11)	NR	Admitidos en unidad de neumonología	02/20-03/20	nT 34 nC 27	Req OC con flujo >5Lt/min	124 (120–158)	77 (77–79)	81%	6 (2–10)

¹ PAFI <150 nC 4 nc 6

² No informa en grupo “Éxito”

Hernandez -Romieu AC (12)	RETROSP	Admitidos que requirieron CAFO o ventilación mecánica	06/03/20-07/05/20	nT 231 nC 109	A discreción del médico tratante	NR	62 (55-73)	57,8%	NR
Patel M (13)	RETROSP	Admitidos con IRA moderada o severa que usaron CAFO	10/03/20-24/04/20	nT 445 nC 104	Req canula nasal >15 L/min	121.9 ³	60.66 (+13.50)	52,8%	Tot 4.58 ±3.28 Éxito 5.38±3.3 Fallo 3.11±2.70
Xu Q (14)	RETROSP	Adultos hospitalizados	01/01/20-02/04/20	nT 79 nC 10	NR	>200 nC 2 <200 nC 8	51 (45-56)	50%	NR
Vianello A (15)	PROSPEC	Admitidos con IRA severa que usaron CAFO	13/03/20-23/03/20	nC 28	PAFI <300 y fallo de OC por mascara reservorio para lograr SaO2 ≥92%.	108 (52-296)	69 (42-87)	75%	NR
Panadero C (16)	RETROSP	Admitidos con PAFI <200 o SAFI <240 que usaron CAFO	18/03/20-18/04/20	nT 196 nC 40	NR	113.4±6.6 CAFO subgrupo éxito 93.7±6.7 CAFO subgrupo fallo	Media 58.9	70%	Tot 3 (1-5) Éxito 6 (5-8) Fallo 2 (1-4)
Demoule A (17)	RETROSP	Admitidos a UCI por IRA	21/02/20-24/04/20	nT 379 nC 146	FR ≥25, infiltrados pulmonares bilaterales en Rx o TC y req OC ≥3 L/min para mantener SaO2 ≥92%.	126 (86-189)	60 (53-67)	79%	4 (2-6)
Chandel A (18)	RETROSP	Admitidos con IRA que usaron CAFO	01/03/20-09/06/20	272	NR	NR	57 ± 13	66,2%	Tot 3 (1-6) Éxito 4(2-7) Fallo 2 (1-4)

Referencias bibliográficas de la tabla

1. Wang K., Zhao W., Li J. The experience of high-flow nasal cannula in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in two hospitals of Chongqing, China. *Ann Intensive Care*. 2020;10:37. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
2. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;8(5):475-81.
3. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054-62.
4. Duan J, Chen B, Liu X et al. Use of high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in patients with COVID-19: A multicenter observational study. *Am J Emerg Med*. 2020 Jul 29;S0735-6757(20)30666-5.

³ SAFI media al inicio de CNAF (corresponde a PAFI ~100)

5. Zucman N, Mullaert J, Roux D et al. Prediction of outcome of nasal high flow use during COVID-19-related acute hypoxemic respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2020 Oct;46(10):1924-1926.
6. Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A et al. Awake prone positioning does not reduce the risk of intubation in COVID-19 treated with high-flow nasal oxygen therapy: a multicenter, adjusted cohort study. *Crit Care.* 2020 Oct 6;24(1):597.
7. Calligaro G, Lalla U, Audley G et al. The utility of high-flow nasal oxygen for severe COVID-19 pneumonia in a resource-constrained setting: A multi-centre prospective observational study. *Lancet.* 2020; 28: 100570.
8. Xia J, Zhang Y, Ni L et al. High-Flow Nasal Oxygen in Coronavirus Disease 2019 Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Multicenter, Retrospective Cohort Study. *Crit Care Med.* 2020 Nov;48(11):e1079-e1086.
9. Franco C, Facciolongo N, Tonelli R et al. Feasibility and clinical impact of out-of-ICU noninvasive respiratory support in patients with COVID-19-related pneumonia. *Eur Respir J.* 2020;56(5):2002130.
10. Blez D, Soulier A, Bonnet F et al. Monitoring of high-flow nasal cannula for SARS-CoV-2 severe pneumonia: less is more, better look at respiratory rate. *Intensive Care Med.* 2020;46(11):2094-2095.
11. Guy T, Créac'hcadec A, Ricordel C et al. High-flow nasal oxygen: a safe, efficient treatment for COVID-19 patients not in an ICU. *Eur Respir J.* 2020;56(5):2001154.
12. Hernandez-Romieu AC, Adelman MW, Hockstein MA et al. Timing of Intubation and Mortality Among Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients: A Single-Center Cohort Study. *Crit Care Med.* 2020;48(11):e1045-e1053.
13. Patel M, Gangemi A, Marron R et al. Retrospective analysis of high flow nasal therapy in COVID-19-related moderate-to-severe hypoxaemic respiratory failure. *BMJ Open Respir Res.* 2020;7(1):e000650.
14. Xu Q, Wang T, Qin X et al. Early awake prone position combined with high-flow nasal oxygen therapy in severe COVID-19: a case series. *Crit Care.* 2020;24(1):250.
15. Vianello A, Arcaro G, Molena B et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy to treat patients with hypoxemic acute respiratory failure consequent to SARS-CoV-2 infection. *Thorax.* 2020;75(11):998-1000.

16. Panadero C, Abad-Fernández A, Rio-Ramirez MT et al. High-flow nasal cannula for Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) due to COVID-19. *Multidiscip Respir Med.* 2020;15(1):693.
17. Demoule A, Vieillard Baron A, Darmon M et al. High-Flow Nasal Cannula in Critically Ill Patients with Severe COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(7):1039-1042.
18. Chandel A, Patolia S, Brown AW et al. High-flow nasal cannula in COVID-19: Outcomes of application and examination of the ROX index to predict success. *Respir Care.* 2020;respcare.08631

ANEXO 2

PUNTAJES UTILIZADOS

APACHE II (1)

Este score utiliza una puntuación basada en los valores iniciales de 12 mediciones fisiológicas de rutina, la edad y el estado de salud anterior para proporcionar una medida general de la gravedad de la enfermedad. Una puntuación creciente (rango de 0 a 71) se correlacionó estrechamente con el riesgo posterior de muerte hospitalaria. Esta relación también se encontró para muchas enfermedades comunes. Cuando los scores APACHE II se combinan con una descripción precisa de la enfermedad, pueden estratificar el pronóstico de los pacientes con enfermedades agudas y ayudar a los investigadores a comparar el éxito de las terapias utilizadas. Clasificar los grupos de pacientes de acuerdo con la gravedad de la enfermedad también proporcionará a los investigadores una nueva herramienta para mejorar el tratamiento de los pacientes críticamente enfermos. APACHE II puede ser muy útil en ensayos clínicos o en estudios no aleatorizados o multi institucionales. Al proporcionar una medida de la gravedad de la enfermedad, los scores APACHE II ayudarán a los investigadores a determinar si los grupos de control y de tratamiento son similares.

Puntuación APACHE II									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal (°C)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
Pres. arterial media	> 159	130-159	110-129		70-109		50-69		< 50
Frec. cardíaca	> 179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	< 40
Frec. respiratoria	> 49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		< 6
Oxigenación: Si FiO2 ≥ 0.5 (AaDO2) Si FiO2 ≤ 0.5 (paO2)	> 499	350-499	200-349		< 200				
					> 70	61-70		56-60	< 56
pH arterial	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na plasmático (mmol/l)	> 179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 111
K plasmático (mmol/l)	> 6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina * (mg/dl)	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hematocrito (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Leucocitos (x 1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Suma de puntos APS									
Total APS									
15 - GCS									
EDAD	Puntuación	ENFERMEDAD CRÓNICA		Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos Edad (C)	Puntos enfermedad previa (D)		
≤ 44	0	Postoperatorio programado	2						
45 - 54	2	Postoperatorio urgente o Médico	5	Total Puntos APACHE II (A+B+C+D)					
55 - 64	3	Enfermedad crónica:							
65 - 74	5	Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático							
		Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (clase IV de la NYHA)							
		Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar							
		Renal: diálisis crónica							
≥ 75	6	Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicos							

SOFA (2)

La ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) organizó una reunión de consenso en París en Octubre de 1994 para crear el llamado Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA), para describir cuantitativa y objetivamente el grado de disfunción/falla orgánica en el tiempo en grupos de pacientes o incluso en pacientes individuales. Es importante tener en cuenta de que la puntuación SOFA está diseñada no para predecir el resultado, sino para describir una secuencia de complicaciones en los enfermos críticos.

Escala SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)

	0	1	2	3	4
Respiración^a PaO ₂ /FIO ₂ (mm Hg) o SaO ₂ /FIO ₂	>400	<400 221–301	<300 142–220	<200 67–141	<100 <67
Coagulación Plaquetas 10 ³ /mm ³	>150	<150	<100	<50	<20
Hígado Bilirubina (mg/dL)	<1,2	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	>12,0
Cardiovascular^b Tensión arterial	PAM ≥70 mmHg	PAM <70mm Hg	Dopamina a <5 o dobutamina a cualquier dosis	Dopamina a dosis de 5,1-15 o Epinefrina a ≤ 0,1 o Norepinefrina a ≤ 0,1	Dopamina a dosis de >15 o Epinefrina > 0,1 o Norepinefrina a > 0,1
Sistema Nervioso Central Escala de Glasgow	15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal Creatinina (mg/dL) o flujo urinario (mL/d)	<1,2	1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9 <500	>5,0 <200

PaO₂: presión arterial de oxígeno; FIO₂: fracción de oxígeno inspirado; SaO₂, Saturación arterial de oxígeno periférico; PAM, presión arterial media; ^aPaO₂/FIO₂ es relación utilizada preferentemente, pero si no esta disponible usaremos la SaO₂/FIO₂; ^bMedicamentos vasoactivos administrados durante al menos 1 hora (dopamina y norepinefrina como ug/kg/min) para mantener la PAM por encima de 65 mmHg.

CURB-65 (3,4)

En la evaluación y el tratamiento de la neumonía, la evaluación de la gravedad de la enfermedad es crucial para orientar las opciones terapéuticas como la necesidad de ingreso hospitalario o cuidados intensivos (UCI).

La puntuación CURB-65 es un sistema de puntuación para guiar el tratamiento de la Neumonía Adquirida de la Comunidad (NAC), que consta de cinco parámetros fácilmente medibles (confusión, urea sérica > 7 mmol / l (42 mg / dl), respiratoria frecuencia ≥ 30 / min, presión arterial sistólica < 90 mm Hg y / o diastólica presión arterial ≤ 60 mm Hg y edad ≥ 65). Se ha verificado la puntuación CURB-65 para predecir eficazmente los resultados clínicos en la NAC causada por infecciones virales.

INDICE DE COMORBILIDADES DE CHARLSON (5)

Método prospectivo aplicable para clasificar las condiciones comórbidas que pueden alterar el riesgo de mortalidad de un individuo. El índice de comorbilidad de Charlson es un sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años, en dependencia de la edad en que se evalúa, y de las comorbilidades del sujeto. Además de la edad, consta de 19 ítems, que si están presentes, se ha comprobado que influyen de una forma concreta en la esperanza de vida del sujeto. Inicialmente adaptado para evaluar la supervivencia al año, se adaptó finalmente en su forma definitiva para supervivencia a los 10 años. Se ha

utilizado para otros muchos propósitos, entre ellos el más significativo es establecer la relación que existe entre las expectativas de vida de un paciente y los recursos que un sistema sanitario debe dedicar a su tratamiento.

Entidades comórbidas	Ponderación asignada*	Población total (n = 1.035)
Infarto agudo de miocardio	1	181 (17,6%)
Insuficiencia cardíaca congestiva	1	66 (6,4%)
Enfermedad vascular periférica	1	57 (5,5%)
Enfermedad cerebrovascular	1	68 (6,6%)
Demencia	1	15 (1,5%)
Enfermedad pulmonar crónica	1	89 (8,6%)
Enfermedad reumática	1	6 (0,6%)
Úlcera péptica	1	40 (3,9%)
Enfermedad hepática leve	1	13 (1,3%)
Diabetes leve a moderada	1	222 (21,5%)
Diabetes con complicaciones crónicas	2	17 (1,6%)
Hemiplejía o paraplejía	2	5 (0,5%)
Enfermedad renal	2	42 (4,1%)
Tumores malignos	2	15 (1,5%)
Enfermedad hepática moderada o grave	3	0
Tumor sólido metastático	6	7 (0,7%)
Sida	6	0

*Ponderación de cada variable contemplada en el índice de Charlson.

Referencias bibliográficas de los puntajes

1. Knaus WA. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985; 13:10.
2. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis. Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Int Care Med.* 1996; 22:707-710
3. Guo J et al (2020). CURB-65 may serve as a useful prognostic marker in COVID-19 patients within Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Epidemiology and Infection* 148, e241, 1–7. <https://doi.org/10.1017/S0950268820002368>
4. Armiñanzas C, et al, CURB-65 as an initial prognostic score in Internal Medicine patients, *Eur J Intern Med* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2013.01.004>
5. Charlson M et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40:5: 373-383.

ANEXO 3: planilla recolección de datos (CRF)

		CNAF			POT		
Variables							
Edad							
Sexo							
BMI							
SOFA/APACHE/CHARLSON/CURB-65		/	/	/	/	/	/
Comorbilidades	HTA	SI	/	NO	SI	/	NO
	DBT	SI	/	NO	SI	/	NO
	TBQ (1)/exTBQ (2)/Nunca (3)						
	Enf CV	SI	/	NO	SI	/	NO
	Enf renal crónica	SI	/	NO	SI	/	NO
	EPOC	SI	/	NO	SI	/	NO
	Anemia	SI	/	NO	SI	/	NO
	Enf. Hepática	SI	/	NO	SI	/	NO
	Enf. Neurológica	SI	/	NO	SI	/	NO
	Neoplasia activa	SI	/	NO	SI	/	NO
	Oncohematológica	SI	/	NO	SI	/	NO
	Inmunosupresión	SI	/	NO	SI	/	NO
	Enf. Metabólica	SI	/	NO	SI	/	NO
	Inmovilización prolongada previo al ingreso	SI	/	NO	SI	/	NO
Síntomas	Fiebre	SI	/	NO	SI	/	NO
	Tos	SI	/	NO	SI	/	NO
	Disnea	SI	/	NO	SI	/	NO
	Otros						
Días desde inicio de síntomas a internación							
Signos vitales al ingreso	TAS/TAD (TAM)						
	FC						
	FR						
	Temperatura						
	SpO ₂ (sin oxígeno)						
	SAFI						
Puntaje CXR al ingreso							
Puntaje TAC al ingreso							

Laboratorio al ingreso	Hematocrito			
	Hemoglobina			
	Leucocitos			
	Glucemia			
	Urea			
	Crea			
	Bilirrubina total			
	GOT/GPT			
	TP %			
	Prot. totales/			
	Albúmina			
	EAB	pH		
		PaCO ₂		
PaO ₂				
Bicarbonato				
Ácido láctico				
PAFI				
LDH				
Reactantes		Dímero D		
		PCR		
		Ferritina		
	ERS			
Tratamientos al ingreso	GC (mg/día) (días)	mg/día / días	mg/día / días	
	Plasma(sí/no/fecha)	SI / NO /	SI / NO /	
	ATB (sí/no/días)	SI / NO / días	SI / NO / días	
	Anticoagulación	SI / NO	SI / NO	
	Otros (especificar)			

EVOLUCIÓN

Variables	CAFO	POT
Tiempo desde ingreso hasta POT con FiO ₂ >0.4 o CAFO		
EAB al inicio de CAFO o POT	/ / / / /	/ / / / /
ROX index al inicio de CAFO o POT		

Reactantes al inicio de CAFO o POT	LDH				
	Dímero D				
	PCR				
	Ferritina				
	ERS				
Estrategias utilizadas para proveer oxigenoterapia con $FiO_2 > 0.4^4$		MV / MR / VNI / CAFO		MV / MR / VNI / CAFO	
		Progresión:		Progresión:	
		1°	2°	1°	2°
		3°	4°	3°	4°
Duración de CAFO o POT (días)					
Prono vigil >6hs/día		SI / NO		SI / NO	
Peor valor de Reactantes	LDH				
	Dímero D				
	PCR				
	Ferritina				
	ERS				
IOT		SI / NO		SI / NO	
Días a IOT desde inicio síntomas					
Días a IOT desde ingreso					
Días a IOT desde inicio CAFO o POT					
Duración ARM (días)					
Motivo principal de IOT	Det del sensorio (1)				
	Falla hemodinámica (2)				
	Falla respiratoria (3) ⁵				
	Otros (4)				
TQT		SI / NO		SI / NO	
OTROS DESENLACES					
-Falla multiorgánica		SI / NO		SI / NO	
-Falla renal		SI / NO		SI / NO	
-Falla hepática		SI / NO		SI / NO	

⁴ MV: máscara Venturi; MR: máscara con reservorio; VNI: ventilación no invasiva; CAFO: alto flujo

⁵ Especificar: a) aumento del trabajo respiratorio, b) caída de PAFI, c) incremento de frecuencia >30

-Falla hemodinámica	SI / NO	SI / NO
-Falla hematológica (plaquetopenia)	SI / NO	SI / NO
IACS ⁶		
Urinaria	SI / NO	SI / NO
Asoc. a catéteres	SI / NO	SI / NO
Respiratoria	SI / NO	SI / NO
Delirio	SI / NO	SI / NO
Escaras	SI / NO	SI / NO
TVP/TEP	SI / NO	SI / NO
Diálisis	SI / NO	SI / NO
Otros tratamientos		
Transfusiones	SI / NO	SI / NO
Inotrópicos/vasopresores	SI / NO	SI / NO
Otros	SI / NO	SI / NO
Días internación hospitalaria		
Días de internación en UTI		
Óbito	SI / NO	SI / NO

⁶ Infecciones asociadas al cuidado de la salud

ANEXO 4

DEFINICIÓN OPERATIVA DE VARIABLES

Las variables incluidas en el estudio se definen de la siguiente manera:

Centro: Los centros participantes se definirán como

1= Sanatorio Clínica Modelo de Morón

2=

3=

Pacientes: Se utilizará inicialmente el número correspondiente al centro; luego la/s inicial/es del/los nombre/s primero y del/los apellido/s después; finalmente, se utilizará el número de orden (ej: 1-SR-12; paciente del centro Sanatorio Clínica Modelo de Morón, Sebastián Remón, paciente reclutado en 12° lugar)

Edad: número en años

Sexo: se clasificará en

M=masculino

F= femenino

Altura: número en centímetros (ej: 175)

Peso real: número en kg. Los gramos se computarán luego de punto “.”, no coma “,” (ej: 53.4)

Peso Teórico: número en kg. Los gramos se computarán luego de punto “.”, no coma “,” (ej: 70.5)

Fecha inicio síntomas: día/mes/año

Fecha de Ingreso al Hospital: día/mes/año

Fecha de Ingreso a UCI: día/mes/año

Fecha de Alta del Hospital: día/mes/año

Fecha de Alta de UCI: día/mes/año

Status al alta de UCI: Vivo o Muerto

Status al alta del Hospital: Vivo o Muerto

Fecha de muerte (si correspondiera): día/mes/año

Comorbilidad Respiratoria: EPOC, asma, SAHOS, enf. restrictivas, otras

Tabaquismo: Actual, ex TBQ, Nunca fumó

Comorbilidad Cardiovascular: IAM, enf. coronaria, dislipemia, cardiopatía isquémica, ICC

Comorbilidad Renal: IRC

Comorbilidad Hepática: IH, Hepatopatía crónica, etc

Comorbilidad Oncohematológica: neoplasia oncohematológica

Neoplasia sólida Activa: SI/NO

Inmunosupresión: post trasplante, tto. inmunosupresor, quimioterapia en los últimos 6 meses, HIV, -

Comorbilidades Neurológicas: ACV, secuelas, paraplejia, etc

Diabetes: SI/NO

HTA: SI/NO

IMC: Índice de masa corporal = p/h^2 (en metros) h=altura p=peso

Categoría IMC= Clasificamos el IMC de acuerdo a 3 categorías: ≤ 30 , 30-34.9 y ≥ 35

APACHE: ingresar el puntaje de APACHEII al momento del ingreso

SOFA: ingresar el puntaje de SOFA al momento del ingreso

CHARLSON: ingresar el puntaje de CHARLSON al momento del ingreso

CURB-65: ingresar el puntaje de CURB-65 al momento de iniciar CAFO o POT con $FiO_2 > 0.4$

Fecha de TAC: día/mes/año

Puntaje TAC: se utilizará el puntaje descrito por Francone y cols. que establece un puntaje de 0-25 puntos.

Puntaje CXR: se utilizará el puntaje descrito por Wasilewski y cols. que establece un puntaje de 0- 18

Laboratorio al momento de ingreso a CNAF o POT: se ingresará el dato correspondiente a lo que corresponda; en caso de no tener el valor del día mencionado, se registrará el peor valor del día previo o siguiente.

LDH (ui/l):

Ferritina (ng/ml):

Dimero D (µg/ml):

PCR (mg/dL):

Tratamiento Médico Recibido:

- **Corticoides:** completar si/no
- **Dosis diaria Corticoides:** en caso de drogas diferentes a dexametasona, mencionar la dosis equivalente para dexametasona
- **Días de Corticoides:** número de días que utilizó los corticoides
- **Plasma:** SI/NO

Otros tratamientos: nombrar otros (ej: hidroxicloroquina, etc.)

Oxigenoterapia previa al ingreso a CNAF: nivel máximo de oxigenoterapia recibido previo al ingreso a CNAF: CN: cánula nasal (1-3 lts/min FiO₂ 0.24; 3-4 lts/min FiO₂ 0.30, 5-6 lts/min FiO₂ 0.4)

MV: máscara de Venturi (se considerará al 0.5)

MR: máscara de reservorio (se considerará FiO₂ 0.7 a 10lts/min y FiO₂ 0.8 a 15lts/min)

Fecha de inicio de oxigenoterapia: día/mes/año

Fecha de fin de oxigenoterapia: día/mes/año

Fecha de Inicio de CNAF: día/mes/año

FC: frecuencia cardiaca

TAS: tensión arterial sistólica

TAD: tensión arterial diastólica

TAM: tensión arterial media

pH:

PaO₂: presión parcial de oxígeno en sangre arterial (en mmHg)

PaCO₂: presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial (en mmHg)

Lactato: computar en mmol

FiO₂: computar como fracción de unidad (ej: 0.5)

SpO₂: según oximetría de pulso (porcentaje)

FR: frecuencia respiratoria

PAFI: PO_2 / FiO_2

SAFI: SpO_2 / FiO_2

Indice ROX: SAFI / FR

Prono Vigil: indicar SI/NO si el paciente logró efectivamente la posición prona diariamente por un periodo mayor a 6hs (aunque en ocasiones se pongan por poco tiempo en decúbito lateral)

N° días Prono vigil: número total de días que se posicionó en prono vigil

Estrategias utilizadas para proveer oxigenoterapia con FiO₂ >0.4: se consignará inicialmente el dispositivo utilizado y luego la progresión hasta llegar a este punto

OTROS DESENLACES

Falla Multiorgánica, Falla Hemodinámica (entendida como requerimiento de vasopresores para alcanzar una TAS ≥ 90 o una TAM ≥ 60), Falla Renal, Falla hepática, Falla Hematológica. Todas ellas se consignarán ot como SI o NO

OTROS TRATAMIENTOS

Díalisis, Transfusiones, Inotrópicos. Se consignarán como SI o NO

VMI: requerimiento de intubación y conexión a VM. Se computará SI/NO.

Fecha de Inicio VMI: día/mes/año en el que se intuba el paciente con conexión a VM

Fecha de Fin VMI: día/mes/año en el que se extuba el paciente y persiste sin ARM más de 3 días

TQT: requerimiento de traqueostomía. Se computará SI/NO

VM al alta: requerimiento de VMI al alta (se computará en los casos de óbito). Computar como SI/NO

DAUCI: debilidad asociada a la UCI se definirá a través de la escala Medical Research Council (MRC). Se considerará DAUCI si $MRC < 48$ al momento de retirar la CNAF o la VM. Completar como SI/NO

Delirium: SI/NO. El delirium se diagnosticará a través del registro en la HC por el equipo tratante.

Infecciones: se computarán infecciones urinarias, asociadas a catéter y/o respiratorias como SI o NO

Escaras, Delirio y TVP/TEP: se completará cada una de estas categorías como SI o NO

ANEXO 5

APROBACIÓN DEL PROTOCOLO DE ESTUDIO



Presidente
Dr. Miguel Sangiovanni
Médico

Vicepresidente
Dr. Andrés D'Amico
Médico

Secretaría
Dra. Andrea Augusto
Abogada

Vocales
Dr. Diego Ariel Lopez
Médico
Dra. Beatriz Zucchiatti
Médica
Dra. Silvia Morales
Médica
Sra. Angela Grillo
Enfermera

Contacto

E-mail
comite.etica@dim.com.ar

Teléfono
5554.8905

Rivadavia 17624 –
Morón
Buenos Aires

En Morón, a los 16 días del mes de Marzo de 2021, el Comité de Ética en Investigación DIM Morón en sesión ordinaria ha evaluado el ensayo de investigación:

Ref.: "Utilización de cánula nasal de alto flujo en insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica por COVID- 19: estudio cuasi-experimental retrospectivo"

El mismo será llevado a cabo en la Clínica Modelo de Morón, habilitado mediante Disposición DI-2018-440-GDEBA-DPRYFMSALGP de fecha 06/04/2018, cita en la calle República Oriental del Uruguay 234 de la Ciudad y Partido de Morón de la Provincia de Buenos Aires por el Investigador Principal Lic. Adrian Gallardo (adriankgallardo@gmail.com).

Y tomando en consideración:

- El protocolo de investigación presentado a revisión ética y diseño del estudio observacional retrospectivo planteado se corresponde con el registro y observación de los acontecimientos en el curso natural de estos y sin intervención alguna durante el período de internación por neumonía por COVID-19.
- Las cuestiones relacionadas con la idoneidad del investigador principal y sub-investigadores, su experiencia y las adecuadas instalaciones para llevar adelante la investigación retrospectiva propuesta.
- El procedimiento para preservar el proceso de consentimiento informado en la investigación propuesta en términos claros, sencillos y adecuados cumple de manera retrospectiva con la garantía de protección de la intimidad y confidencialidad de la información personal de los participantes de la investigación.
- La investigación propuesta resulta éticamente aceptable teniendo en cuenta que no implica más que un riesgo mínimo para los participantes, y en relación con los beneficios esperados permite generar en forma expedita datos clínicos para probar nuevos tratamientos para enfrentar el COVID-19 a partir de la observación, de allí el valor social y científico por relevancia de la información que eventualmente puede promover la salud de las persona o la salud pública.

Nos dirigimos a Ustedes a efectos de comunicar que en la sesión, los miembros presentes del **Comité de Ética en Investigación DIM Morón**, han resuelto **APROBAR** la documentación del ensayo clínico de referencia que se menciona a continuación:

- Protocolo Utilización de cánula nasal de alto flujo en insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica por COVID- 19: estudio cuasi-experimental retrospectivo
- CONSENTIMIENTO INFORMADO FCI VS 1 – 16/03/2021.

Este comité deja constancia que ha recibido y revisado la documentación que se detalla seguidamente:

- Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos firmada y sellada.
- Nota de Solicitud de Subrogación del Investigador Principal Lic. Adrián Gallardo.
- Nota del Director Médico Dr. Marcelo Kobelinsky aceptando la intervención del comité.
- Declaración Jurada del Investigador.
- Listado de investigadores.
- Curriculum Vitae del Investigador Principal Lic. Adrián Gallardo y constancia de matriculación y certificado de ética.
- Curriculum Vitae Dr. Dévoli Adrián Pablo.
- Curriculum Vitae Dr. Bustillo Arevalo German Eustorgio.
- Curriculum Vitae Dra. Carolina Mercedes Travetto.
- Disposición N° DI-2018-440-GDEBA-DPRYFMSALGP de fecha 06/04/2018 otorgada por el Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires.

Se notifica al investigador principal que debe comunicar a este comité la incorporación del primer paciente, presentar el informe de avance en forma semestral y todo evento adverso que se produzca en los sujetos reclutados dentro de las 48 horas y posteriormente dentro de los 7 días siguientes a la notificación.



Dr. Miguel Sanguioanni
Presidente

Comité de Ética en Investigación
DIM Clínica Privada
Registro N°060/2016

Folio 116 Libro de Actas N° 2 con fecha 28-10-16
Re acreditación 23/10/2020.