

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

TÍTULO:

**“Análisis de la evolución clínica de los pacientes con bronconeumonía por COVID-19 que se internaron en el Hospital México en el período comprendido entre febrero 2021 a julio 2021 y se les dio cánula de alto flujo como maniobra de oxigenoterapia”**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudio de Posgrado en Medicina de Emergencias para optar por el posgrado y título de Especialista en Medicina de Emergencias

**SUSTENTANTE:**

David Virgilio Navarro Salas

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica  
2023

## **Dedicatorias**

A mi madre Lourdes Salas Barrantes, a la Dra. Milena Obando, al Lic. Luis Campos y a mis amigos médicos, por el apoyo brindado para la realización de este proyecto de investigación.

## **Agradecimiento**

Al Dr. Jacobo Pardo, por el apoyo brindado en el desarrollo y construcción de este proyecto de investigación, pues, con su experiencia y compromiso, se pudo culminar exitosamente este trabajo de graduación.

## Hoja de aprobación

Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito para optar por el posgrado y título de Especialista en Medicina de Emergencias.

---

Doctor Jacobo Pardo Jara  
**Profesor guía**

---

Doctora Krhisty Arias Mejía  
**Lectora**

---

Doctor Ricardo González Campos  
**Coordinador del Posgrado de Medicina de Emergencias**

---

David Virgilio Navarro Salas  
**Sustentante**

## Tabla de contenido

Dedicatorias .....	II
Agradecimiento .....	III
Resumen .....	VI
Summary .....	VIII
Lista de figuras .....	IX
Lista de tablas .....	XI
Lista de cuadros .....	XII
Lista de abreviaturas .....	XIII
Licencia de publicación .....	XIV
<b>I. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
A. Justificación .....	2
B. Antecedentes .....	4
C. Problema / pregunta de investigación .....	6
D. Objetivo general .....	7
E. Objetivos específicos .....	7
<b>II. MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>8</b>
A. De zoonosis a pandemia. COVID-19 y su enfermedad .....	8
B. Mortalidad y letalidad .....	8
C. La fisiopatología detrás del SARS-CoV2. ....	9
D. Manifestaciones clínicas .....	10
E. Diagnóstico .....	10
F. Insuficiencia respiratoria aguda .....	10
G. Cánula de alto flujo (CAF) .....	11
<b>III. METODOLOGÍA .....</b>	<b>13</b>
A. Definición de caso .....	13
B. Criterios de inclusión .....	13
C. Criterios de exclusión .....	13
D. Tipo de estudio .....	13
E. Procedimiento de recolección de datos .....	14
<b>IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS .....</b>	<b>15</b>
A. Registros utilizados en el estudio .....	15
B. Discusión .....	34
C. Limitaciones .....	37
<b>V. CONCLUSIONES .....</b>	<b>38</b>
<b>VI. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>39</b>

## Carta de aprobación filológica

San José, viernes 16 de junio de 2023

Señores y señoras  
Comisión de Programa de Estudios de Posgrado en Medicina de Emergencias  
Sistemas de Estudio de Posgrado  
Universidad de Costa Rica

Estimadas personas profesoras:

Yo, **Edin Mauricio Buzano Barrantes**, cédula **502760638**, en mi condición de filólogo graduado en la Universidad de Costa Rica, certifico que leí y corregí la tesis denominada: **“ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES CON BRONCONEUMONÍA POR COVID-19 QUE SE INTERNARON AL HOSPITAL MÉXICO EN EL PERÍODO COMPRENDIDO ENTRE FEBRERO 2021 A JULIO 2021 Y SE LES DIO CÁNULA DE ALTO FLUJO COMO MANIOBRA DE OXIGENOTERAPIA”**, el cual fue elaborado por el estudiante **David Virgilio Navarro Salas**, como requisito para que el citado estudiante pueda optar por el posgrado y título de **Especialista en Medicina de Emergencias**.

Se hizo la corrección del trabajo en aspectos tales como: construcción de párrafos, vicios del lenguaje que se trasladan a lo escrito, concordancia, coherencia, ortografía, puntuación y otros relacionados con el campo filológico, por lo tanto, desde ese punto de vista considero que está listo para ser presentado como tesis de graduación, por cuanto cumple con los requisitos establecidos por la Universidad.

Dado lo anterior, certifico que el documento contiene las observaciones y correcciones solicitadas, quedando de conformidad con lo pactado.

Suscribe de ustedes cordialmente,

---

Lic. Edin Mauricio Buzano Barrantes  
No. de adscripción a COLYPRO **024561**

## Resumen

La BN por COVID-19 con IRA se asocia con mayor mortalidad dado su rápida progresión a SDRA y a la necesidad de VMI. La controversia existente sobre el beneficio de otras formas de oxigenoterapia no convencional en estos pacientes hizo considerar a la CAF como intervención temprana en el manejo de estos pacientes.

**Objetivo:** Analizar cuál fue la evolución clínica de los pacientes con BN grave por COVID-19 que se hospitalizaron en el período comprendido entre febrero y julio 2021, y se colocaron en CAF.

**Metodología:** Estudio retrospectivo observacional donde se identificarán pacientes adultos con IRA debido a BN por COVID-19 grave que se les dio CAF como maniobra de oxigenoterapia (intervención). Se evaluó el comportamiento clínico de los pacientes con dicha intervención. En el momento de la colocación de la CAF y según los días de síntomas, donde es temprana < 7 días y tardía > 7 días, además de otras variables como fueron PAFI, índice de ROX, FR, necesidad de intubación endotraqueal y muerte luego de realizar el análisis de dichas variables bajo pruebas estadísticas como chi cuadrado y ANOVA.

**Resultados:** La base de datos inicial se obtuvo del Servicio de Terapia Respiratoria del Hospital México, donde se tabularon 600 pacientes con el diagnóstico de BN por COVID-19 a los cuales se les dio oxígeno por medio de dispositivos no convencionales. De éstos, 130 no fueron analizados porque a 89 se les dio VMI de manera inicial y 41 recibieron oxígeno por otro dispositivo que no fue la CAF. Se obtuvieron 470 pacientes a los cuales se les dio oxigenoterapia con CAF para el manejo de la IRA, de los cuales, luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se obtuvieron 328 paciente por analizar. Se determinó que 226 (69%) eran hombres con edad promedio de 50 años. Mientras a 249 (76%) se le dio CAF en forma tardía, 171 (52%) requirieron intubación y 128 (39%) murieron para una letalidad del 0.3%.

**Conclusión:** La colocación tardía de la CAF como oxigenoterapia en los pacientes con IRA debido a BN grave por COVID-19 se correlaciona con mayor requerimiento de intubación endotraqueal.

## Summary

COVID-19 pneumonia with acute respiratory failure (ARF) is associated with higher mortality due to its rapid progression to acute respiratory distress syndrome and the need for mechanical ventilation. The existing controversy surrounding the benefit of other forms of unconventional oxygen therapy in these patients led to considering high-flow nasal cannula (HFNC) as an early intervention in the management of these patients.

**Objective:** To analyze the clinical outcomes of patients with severe COVID-19-pneumonia who were hospitalized between February 2021 and July 2021 and received HFNC therapy.

**Methodology:** This was a retrospective observational study that identified adult patients with acute respiratory failure due to COVID-19 pneumonia who received HFNC therapy as an oxygen therapy maneuver (intervention). The clinical course of patients who received HFNC therapy was evaluated. At the time of HFNC placement, variables such as early (within 7 days) or late (more than 7 days) intervention, PaFi ratio, ROX index, respiratory rate, need for endotracheal intubation, and mortality were assessed. Statistical tests such as chi-square and ANOVA were used to analyze the variables.

**Results:** The initial database was obtained from the respiratory therapy department of HM, where 600 patients diagnosed with COVID-19 pneumonia who received oxygen through non-conventional devices were tabulated. Of these, 130 patients were excluded because 89 received initial invasive mechanical ventilation and 41 received oxygen through a different device than HFNC. Therefore, a total of 470 patients who received HFNC therapy for the management of ARF were included, and after applying inclusion and exclusion criteria, 328 patients were included for analysis. It was determined that 226 (69%) were male, with an average age of 50 years. HFNC therapy was given late to 249 (76%) patients, 171 (52%) required endotracheal intubation, and 128 (39%) died, resulting in a mortality rate of 0.3%.

**Conclusion:** Late initiation of HFNC therapy as an oxygenation intervention in patients with ARF due to COVID-19 pneumonia correlates with a higher requirement for endotracheal intubation.

## Lista de figuras

Figura 1. Distribución de la población según sexo, pacientes con bronconeumonía por COVID-19 tratados con cánula de alto flujo como maniobra de oxigenoterapia, Hospital México, periodo entre febrero 2021 y julio 2021 .....	16
Figura 2. Distribución de la población según grupos de edad, pacientes con bronconeumonía por COVID-19 tratados con cánula de alto flujo como maniobra de oxigenoterapia, Hospital México, periodo entre febrero 2021 y julio 2021.....	17
Figura 3. Proporción de individuos trasladados de otros hospitales, pacientes con bronconeumonía por COVID-19 tratados con cánula de alto flujo como maniobra de oxigenoterapia, Hospital México, periodo entre febrero 2021 y julio 2021.....	18
Figura 4. Distribución de la población según la colocación de la CAF, pacientes con bronconeumonía por COVID-19 tratados con cánula de alto flujo como maniobra de oxigenoterapia, Hospital México, periodo entre febrero 2021 y julio 2021 .....	19
Figura 5. Distribución de la población según la intubación de los individuos, pacientes con bronconeumonía por COVID-19 tratados con cánula de alto flujo como maniobra de oxigenoterapia, Hospital México, periodo entre febrero 2021 y julio 2021 .....	20
Figura 6. Distribución de la población según el fallecimiento de los individuos, pacientes con bronconeumonía por COVID-19 tratados con cánula de alto flujo como maniobra de oxigenoterapia, Hospital México, periodo entre febrero 2021 y julio 2021 .....	21
Figura 7. Distribución de la población según el nivel del PAFI, pacientes con bronconeumonía por COVID-19 tratados con cánula de alto flujo como maniobra de oxigenoterapia, Hospital México, periodo entre febrero 2021 y julio 2021 .....	22
Figura 8. Distribución de la población según el valor del índice de ROX, pacientes con bronconeumonía por COVID-19 tratados con cánula de alto flujo como maniobra de oxigenoterapia, Hospital México, periodo entre febrero 2021 y julio 2021 .....	23
Figura 9. Distribución de la población según la colocación de la CAF y el nivel del PAFI, pacientes con bronconeumonía por COVID-19 tratados con cánula de alto flujo como maniobra de oxigenoterapia, Hospital México, periodo entre febrero 2021 y julio 2021 .....	25

Figura 10. Distribución de la población según la colocación de la CAF y el nivel del índice de ROX, pacientes con bronconeumonía por COVID-19 tratados con cánula de alto flujo como maniobra de oxigenoterapia, Hospital México, periodo entre febrero 2021 y julio 2021 .....	26
Figura 11. Distribución de la población según la intubación de los individuos y la colocación de la CAF, pacientes con bronconeumonía por COVID-19 tratados con cánula de alto flujo como maniobra de oxigenoterapia, Hospital México, periodo entre febrero 2021 y julio 2021 .....	27
Figura 12. Distribución de la población según la intubación de los individuos y el índice Rox, pacientes con bronconeumonía por COVID-19 tratados con cánula de alto flujo como maniobra de oxigenoterapia, Hospital México, periodo entre febrero 2021 y julio 2021 .....	28
Figura 13. Distribución de la población según la colocación de la CAF y la frecuencia respiratoria, pacientes con bronconeumonía por COVID-19 tratados con cánula de alto flujo como maniobra de oxigenoterapia, Hospital México, periodo entre febrero 2021 y julio 2021 .....	30
Figura 14. Distribución de la población según la necesidad de intubación y la frecuencia respiratoria, pacientes con bronconeumonía por COVID-19 tratados con cánula de alto flujo como maniobra de oxigenoterapia, Hospital México, periodo entre febrero 2021 y julio 2021 .....	31
Figura 15. Distribución de la población según la fracción de oxígeno requerida y el resultado de las oximetrías, pacientes con bronconeumonía por COVID-19 tratados con cánula de alto flujo como maniobra de oxigenoterapia, Hospital México, periodo entre febrero 2021 y julio 2021 .....	32
Figura 16. Distribución de la población según la necesidad de intubación y el resultado de las oximetrías, pacientes con bronconeumonía por COVID-19 tratados con cánula de alto flujo como maniobra de oxigenoterapia, Hospital México, periodo entre febrero 2021 y julio 2021 .....	33

## Lista de tablas

Tabla 1. Tasa de letalidad por el SARS-CoV-2 según la edad del paciente .....	<b>9</b>
Tabla 2. Estadísticos descriptivos de la edad en años cumplidos en pacientes con bronconeumonía por COVID-19 tratados con cánula de alto flujo como maniobra de oxigenoterapia, Hospital México, periodo entre febrero 2021 y julio 2021 .....	<b>17</b>

## Lista de cuadros

Cuadro 1. Estrategia PICO.....	6
--------------------------------	---

## Lista de abreviaturas

BN: Bronconeumonía

CAF: Cánula de alto flujo

CEC: Comité Ético Científico

COVID-19: Corona Virus Disease 2019

DM: Diabetes Mellitus

ECA2: Enzima convertidora de angiotensina 2

EDUS: Expediente digital único en salud

EMA: Espacio muerto anatómico

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FiO<sub>2</sub>: Fracción inspirada de oxígeno

FR: Frecuencia respiratoria

HM: Hospital México

IROX: Índice de Rox

IRA: Insuficiencia respiratoria aguda

OMS: Organización Mundial de la Salud

PaFi: Índice de Oxigenación (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)

PaO<sub>2</sub>: Presión arterial de oxígeno

PCR- RT: Reacción en cadena de polimerasa en tiempo real

SaO<sub>2</sub>: Saturación de oxígeno

SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño

SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo

UCI: Unidad de cuidado intensivo

VA: Vía aérea

VMINI: Ventilación mecánica no invasiva

VMI: Ventilación mecánica invasiva

V/Q: Relación ventilación perfusión

# Licencia de publicación



UNIVERSIDAD DE  
COSTA RICA

SEP Sistema de  
Estudios de Posgrado

## Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, David Virgilio Navarro Salas, con cédula de identidad 603910660, en mi condición de autor del TFG titulado Análisis de la evolución clínica de los paciente con bronconeumonía por COVID-19 que se internaron al Hospital México en el período comprendido entre febrero 2021 a julio 2021 y se les dio cánula de alto flujo como maniobra de oxigenoterapia.

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI  NO \*

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

### FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

DAVID VIRGILIO NAVARRO SALAS (FIRMA)  
PERSONA FISICA, CPF-06-0391-0660.  
Fecha declarada: 14/06/2023 12:37:34 PM  
Esta es una representación gráfica únicamente,  
verifique la validez de la firma.

## I. INTRODUCCIÓN

El mundo ha atravesado más de una vez por una pandemia. Esta vez, la COVID-19 es la protagonista de la problemática de la salud mundial, lo cual desencadena una emergencia zoonótica con una alta transmisión de persona a persona. En la actualidad, es uno de los mayores desafíos enfrentados desde la Segunda Guerra Mundial. En ese sentido, la BN grave por COVID-19 se correlaciona con alta necesidad de soporte ventilatorio, riesgo de complicaciones y finalmente una elevada mortalidad. Con esta pandemia, el manejo de los pacientes con IRA se convirtió en un reto para los médicos de atención primaria en emergencias, hospitalizados y en la UCI.

La neumonía por COVID-19 con gravedad rápidamente progresa a un síndrome de dificultad respiratoria aguda, el cual es una forma de edema pulmonar no cardiogénico, debido a una lesión alveolar secundaria a un proceso inflamatorio, el cual puede ser de origen pulmonar o sistémico. Este síndrome se presenta como hipoxemia aguda con infiltrados pulmonares bilaterales en las imágenes de tórax, que no se deben totalmente a insuficiencia cardíaca (1). Lo anterior será reflejado en el deterioro agudo del intercambio gaseoso asociado con inflamación alveolar, aumentando así la permeabilidad capilar pulmonar, alteración de la V/Q más EMA. La definición actual de distrés respiratorio agudo, si bien no es perfecta, está basada en el Consenso Americano – Europeo de la Conferencia de Berlín en el 2012 y debe cumplir las siguientes características (2):

La insuficiencia respiratoria hipoxémica, más que un valor de presión parcial de oxígeno, está definida por la hipoxia significativa cuando el Pafi es  $\leq 200$ , hay frecuencias respiratorias  $> 30$ rpm y no es portador de EPOC o de edema pulmonar cardiogénico (3). La insuficiencia respiratoria aguda y el requerimiento de soporte ventilatorio es una de las principales causas de ingreso a la UCI a nivel mundial y que, en los casos severos, puede alcanzar una mortalidad de un máximo de 45% en diversas series (4). Las recomendaciones en el manejo se basan en los protocolos y las guías del SDRA que priorizan la intubación orotraqueal como uno de los manejos oportunos en la hipoxemia severa (5), entre otros manejos que han demostrado mejorar la oxigenación y el pronóstico vital de los pacientes, tales como

la ventilación protectora (6-7-8), el uso de relajantes neuromusculares (cisatracurio) (9), la pronación (10-11) o el uso de esteroides (12-13-14).

Al inicio de la pandemia, el manejo de estos pacientes se basó en protocolos establecidos para SDRA, aunque la rápida velocidad de contagio y el prolongado estado inflamatorio condiciona extensos periodos de intubación y estancias hospitalarias, por tanto, se supera la disponibilidad de ventiladores mecánicos y el poder continuar con la ventilación mecánica invasiva. Previo al inicio de la pandemia, la evidencia existe en relación con alternativas en ventilación mecánica que ofrecía resultados fortuitos de éxito con pocos estudios que dieran información sólida y contundente en el uso de intervenciones menos invasivas. Una de estas intervenciones es la CAF, la cual es un dispositivo que brinda soporte ventilatorio con amplia evidencia en el ámbito pediátrico que parecía mostrar algunos beneficios en casos específicos de insuficiencia respiratoria tipo 1.

En el ámbito internacional de la CAF, en COVID-19, hay un estudio observacional, el cual evaluó el resultado y la seguridad de la CAF en pacientes con BN por COVID-19 grave que no respondían a terapias de oxígeno convencionales, demostrando que la CAF es una intervención segura para paciente con menor gravedad. (15-16). A nivel nacional o Centroamérica, no se encuentra un estudio importante al respecto.

## **A. Justificación**

Desde finales del 2019, la realidad mundial experimentó un cambio drástico a raíz de la aparición de nuevos casos de neumonías atípicas generadas por un virus en la provincia de Hubei en China, el cual, meses más tarde, se propagaría por el mundo y, para marzo 2020, se declararían estado de emergencia nacional en nuestro país. Teniendo claro el enfoque de esta investigación, estos pacientes con BN por COVID-19 rápidamente desarrollaron SDRA y, en forma temprana, fueron asistidos con ventilación mecánica invasiva y, dado el contexto, necesitaron ingreso a la UCI. Sin embargo, la experiencia de algunos países que enfrentaron el pico de la pandemia antes que el resto del mundo pudo demostrar cuál sería el

comportamiento de la enfermedad y cuál era el desenlace si se daba, en forma temprana, el soporte ventilatorio que inicialmente era de tipo invasivo, pero que, más tarde, ante el faltante de ventiladores mecánicos, la disponibilidad de ingreso a la UCI y de personal profesional, toma auge la ventilación mecánica no invasiva. De esta manera, hay evidencia de que la oxigenoterapia con alto flujo y discretos aumentos de PEEP mejoran el pronóstico de estos pacientes, ahorrando las complicaciones de estancia en UCI y de la ventilación mecánica invasiva.

## B. Antecedentes

En la literatura revisada de pacientes con BN por COVID-19 se identificó que no hay evidencia clara de estudios que evalúen el grado de asociación entre el uso de cánula nasal de alto flujo y requerimiento de soporte invasivo y/o mortalidad intrahospitalaria. Un dato por considerar siendo además otra buena justificante es que no hay literatura a nivel nacional en relación a dicho tema.

Al respecto, se citan los siguientes estudios:

1. High-flow nasal cannula oxygen therapy to treat patients with hypoxemic acute respiratory failure consequent to SARS-CoV-2 infection (15).

Andrea Vianello, Giovanna Arcaro, Beatrice Molena, Cristian Turato, Andi Sukthi, Gabriella Guarnieri, Francesca Lugato, Gianenrico Senna, & Paolo Navalesi. Department of Cardiac, Thoracic, Vascular Sciences and Public Health, University of Padova, Italy. Doi:10.1136/thoraxjnl-2020-214993

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

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

2. Prediction of outcome of nasal high flow use during COVID-19-related acute hypoxemic respiratory failure. (17).

Noémie Zucman, Jimmy Mullaert, Damien Roux, Oriol Roca, & Jean Damien Ricard, © 2020 Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature. Intensive Care Med. Doi.org/10.1007/s00134-020-06177-1

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

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

3. ROX Index Predicts Intubation in Patients with COVID-19 Pneumonia and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure Receiving High Flow Nasal Therapy (18).

Maulin Patel, Junad Chowdhury, Nicole Mills, Robert Marron, Andrew Gangemi, Zachariah Dorey Stein, Ibraheem Yousef, Matthew Zheng, Lauren Tragesser, Julie Giurintano, Rohit Gupta, Parth Rali, Gilbert D'Alonzo, Huaqing Zhao, Nicole Patlakh, Nathaniel Marchetti, Gerard J. Criner, & Matthew Gordon for the Temple University COVID-19. Department of Thoracic Medicine and Surgery, Temple University Hospital. Doi: org/10.1101/2020.06.30.20143867.

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

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

4. High Flow Nasal Canula in Critically Ill Severe COVID-19 Patients. (16).

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

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

\*Objetivo: Evaluar pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica grave secundaria a infección por Covid 19 y su evolución clínica tras el uso de oxígeno por cánula nasal de alto flujo, además de valorar la hipótesis descrita en estudios previos que indican reduce la tasa de IOT y la mortalidad en pacientes UCI.

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

### C. Problema / pregunta de investigación

¿Como fue la evolución clínica de los pacientes que se hospitalizaron en el HM en el período de febrero 2021 a julio 2021 por BN por COVID-19 y se les dio CAF como maniobra de oxigenoterapia?

#### Cuadro 1. Estrategia PICO

<b>P</b>	<b>Pacientes tabulados por el Servicio de Terapia Respiratoria del Hospital México que fueron ingresados por BN por COVID-19 y se les dio oxigenoterapia con un dispositivo no convencional.</b>
<b>I</b>	Se le dio oxigenoterapia por medio de la cánula de alto flujo.
<b>C</b>	Analizar el comportamiento clínico de los pacientes en relación con el tiempo de colocación de la CAF con los días de inicio de síntomas.
<b>O</b>	El atraso en el diagnóstico de la IRA en el paciente con BN por COVID-19 conlleva a un uso más tardío de la CAF y una mayor tasa de intubación endotraqueal.

**Fuente:** Elaboración propia del investigador para efectos del presente trabajo investigativo

## **D. Objetivo general**

Analizar cómo fue la evolución clínica de los pacientes con BN por COVID-19 que ingresaron al HM en el período comprendido entre febrero 2021 a julio 2021 y se les colocó en CAF como maniobra de oxigenoterapia.

## **E. Objetivos específicos**

1. Describir las características sociodemográficas principales de los pacientes que se ingresaron con BN por COVID-19 al HM en el período comprendido entre febrero 2021 a julio 2021 y se les colocó en CAF como maniobra de oxigenoterapia.
2. Determinar a cuántos pacientes hospitalizados con BN por COVID-19 en el período comprendido entre febrero 2021 a julio 2021 del HM se les colocó CAF en forma temprana y en forma tardía.
3. Determinar el número de pacientes a los que se les colocó CAF estando hospitalizados en el HM de periodo comprendido febrero 2021 a julio 2021 y tenían PaFi menor a 100 en el momento de la colocación.
4. Establecer cuántos pacientes hospitalizados en el HM en el periodo de febrero 2021 a julio 2021 por BN por COVID-19 y se les dio CAF como maniobra de oxigenoterapia, y tenían un índice de Rox menor a  $\leq 4.8$  en el momento de la colocación.
5. Determinar cuántos de los pacientes que se colocaron en CAF por BN COVID-19 en el HM en el periodo de febrero 2021 a julio 2021 fallecieron.
6. Establecer cuántos pacientes con BN por COVID-19 que se les colocó CAF en forma temprana en el HM dentro del período febrero 2021 a julio 2021 fallaron y requirieron ser intubados.
7. Determinar si la colocación tardía de la CAF en los pacientes internados en el HM dentro del período comprendido entre febrero 2021 a julio 2021 se correlaciona con una mayor tasa de intubación endotraqueal.

## II. MARCO TEÓRICO

### A. De zoonosis a pandemia. COVID-19 y su enfermedad

Es un virus zoonótico transmitido de un mercado de animales en la ciudad china de Wuhan al mundo. Los primeros análisis se obtuvieron por lavados broncoalveolares realizados en pacientes hospitalizados en Wuhan y, a través de secuenciación viral de dichas muestras, se logra identificar el agente causal de esta agresiva enfermedad: un ARN virus, del tipo coronavirus, del género Betacoronavirus (19), que, a partir del 11 de febrero del 2020, fue llamado SARS-CoV-2 por el Comité Internacional de Taxonomía de los Virus (19). Siendo este el responsable de la COVID-19, del acrónimo en el idioma inglés de “Coronavirus Disease 19”, o enfermedad por coronavirus 19, nombre que recibe todo el espectro clínico de la infección causada por el SARS-CoV-2(19). Ésta ha demostrado ser altamente contagiosa y ha logrado diseminarse a nivel mundial, declarándose pandemia el 11 de marzo del 2020 por la OMS (20). Poco tiempo después, se demuestra que el SARS-CoV-2 ha ido evolucionado al adaptarse y mejorar su capacidad de diseminación. Por tanto, es más infeccioso hasta convertirse en el coronavirus que más ha impactado a la humanidad (21).

### B. Mortalidad y letalidad

La estadística más reciente se refiere a una mortalidad mundial que ronda entre el 4.1 y el 4.8%, pero, en un análisis realizado donde se tomaron como base los casos cerrados (pacientes recuperados más pacientes fallecidos), la mortalidad se elevó hasta el 7.3% (22,23). La tasa de letalidad se define como *“cociente entre el número de fallecimientos a causa de una determinada enfermedad en un período de tiempo y el número de afectados por esa misma enfermedad en ese mismo período”* (24). Esta tasa varía según las características de cada paciente, tal como se puede observar en la tabla 1 (25):

**Tabla 1. Tasa de letalidad por el SARS-CoV-2 según la edad del paciente**

Edad (muertes/casos)	Tasa de letalidad
≤ 9 años (0/416)	0%
10 - 19 años (1/549)	0.18% (0.03 a 1.02%)
20 - 49 años (63/19790)	0.32% (0.25% a 0.41%)
50 - 59 años (130/10,008)	1.3% (1.1% a 1.5%)
60 - 69 años (309/8583)	3.6% (3.2% a 4.0%)
70 - 79 años (312/3918)	8.0% (7.2% a 8.9%)
≥80 años (208/1408)	14.8% (13.0% a 16.7%)

**Fuente: The Centre for Evidence-Based Medicine Global Covid-19 Case Fatality Rates**

La tasa de letalidad reportada en China varía entre 2 y 15%. La severidad de la enfermedad aumentaba con la edad, reportándose una tasa de letalidad de un máximo de 14.8% en individuos mayores de 80 años (25). Incluso en aquellos pacientes con comorbilidades crónicas como la enfermedad cardiovascular, DM y EPOC se asociaron con una tasa de letalidad de 10.5%, 7.3% y 6.3%, respectivamente, mientras que el individuo no conocido enfermo tenía una tasa de letalidad de solo el 0,9% (26).

### **C. La fisiopatología detrás del SARS-CoV2.**

Como se mencionó previamente, es un ARN-virus intracelular, el cual tiene glicoproteínas espiculares en la parte externa con las cuales se adhiere al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) en la superficie de la célula huésped. El receptor de la ECA2 es utilizado por el SARS-CoV-2 para el anclaje a la célula. En el humano, dicho receptor se expresa en todos los órganos y es predominante en células alveolares y del intestino delgado. Una vez que el material genético viral está dentro de la célula, el virus replica nuevas partículas virales, las cuales infectarán a otras células (21).

La respuesta inmune contra el virus es intrínseca a cada persona. En la mayoría de los infectados, se generan anticuerpos neutralizantes, los cuales se unen al virus y bloquean la entrada a las células; sin embargo, en algunos enfermos, el sistema inmune no logra generar estos anticuerpos, lo cual provoca que la persona presente, inicialmente, los síntomas en vías respiratorias superiores y, de

manera posterior, la presentación tardía de síntomas a nivel pulmonar secundaria a la respuesta inflamatoria descontrolada que se origina (21,27).

#### **D. Manifestaciones clínicas**

Se conoce la alta desaminación del SARS-CoV2 en relación con la afinidad por el receptor ECA2, motivo por el cual puede infectar muchos tipos de células. Predominantemente, genera cuadros respiratorios, pero también se conocen manifestaciones gastrointestinales, cardíacas, hepáticas y neurológicas (19,21).

La sintomatología del paciente con COVID-19 es muy variable. En la mayoría de los pacientes, la clínica es leve y se recuperan luego de una semana, mientras que los casos severos progresan hasta SDRA producto del daño alveolar. Un dato interesante demostrado fue que la presencia de disnea leve luego de 5 a 8 días del inicio de los síntomas es un indicador temprano de enfermedad grave (22,27,28).

#### **E. Diagnóstico**

El diagnóstico se hace con base en la sospecha clínica en pacientes con el antecedente de contacto con una persona COVID-19 positiva y se confirman las pruebas de laboratorio para la detección del SARS-CoV-2 (27,28). El ARN del SARS-CoV-2 se detecta por medio de PCR- RT, la cual es una técnica considerada el “Gold Standard” para el diagnóstico de COVID-19 (28).

#### **F. Insuficiencia respiratoria aguda**

La neumonía por COVID-19 rápidamente progresa a IRA hipoxemia, que es más que un valor de presión parcial de oxígeno, el cual es  $< 60\text{mmHg}$ . Está definida por la hipoxia significativa cuando el Pafi es  $\leq 200$ , hay frecuencias respiratorias  $> 30\text{rpm}$  y no se le conoce como portador de EPOC o de edema pulmonar cardiogénico (3). Posteriormente, la IRA puede progresar a un SDRA. Es necesario recordar el Consenso Americano – Europeo de la Conferencia de Berlín en el 2012 con el objetivo de esclarecer la definición de SDRA, cuyos criterios tienen una sensibilidad del 89% y una especificidad del 63% para identificar el SDRA. Sin embargo, tiene sus limitaciones como es la pobre capacidad de predecir mortalidad

y no permitir identificar tempranamente pacientes que se benefician de otras terapias antes de que se establezca el SDRA (1, 29).

El SDRA se clasifica como leve (relación entre la presión parcial de oxígeno arterial y la fracción de oxígeno inspirado  $[PaO_2/FiO_2]$  de  $200 \leq PaO_2/FiO_2 < 300$  mmHg), moderada ( $100 \leq PaO_2/FiO_2 < 200$  mmHg) o grave ( $PaO_2/FiO_2 \leq 100$  mm Hg) (1).

Dicho estado donde el aporte de oxígeno es insuficiente y hay una inadecuada de eliminación de dióxido de carbono a nivel tisular representa el momento en el cual el pulmón no puede hacer frente a las necesidades metabólicas del organismo. Por esto, en el reconocimiento temprano de estos pacientes, los cuales asocian IRA en relación con su neumonía por COVID-19, terminan siendo críticas algunas intervenciones en forma temprana, más cuando se sabe que es una de las causas más frecuentes como motivo de ingreso en la UCI, donde la oxigenoterapia en dicha condición constituye una terapéutica de primera línea.

### **G. Cánula de alto flujo (CAF)**

Se debe tener en cuenta que la CAF es un tipo ventilación mecánica no invasiva y se conoce, como limitante principal, la incomodidad de la interface del dispositivo y la poca tolerancia al alto flujo oxígeno administrado (30). Esta limitación al flujo administrado produce una dilución del oxígeno administrado con el aire ambiente, condicionado por el pico de flujo inspiratorio del paciente. Por tanto, a mayor pico de flujo inspiratorio, mayor dilución, con lo cual disminuye la  $FiO_2$  real suministrada al paciente (6,30).

El alto flujo permite administrar hasta 60 L/min de gas acondicionado a un nivel de temperatura y humedad ideales ( $37^\circ\text{C}$  y 100% de humedad relativa) por medio de cánulas nasales con el  $Fio_2$  necesario (9,11,30). A pesar de estas limitantes de la VMNI, la CAF se describe como una alternativa eficaz en comparación con la oxigenoterapia convencional en los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda (7). Esto porque se obtiene una rápida mejoría de los síntomas debido a diferentes mecanismos como mejoría en la oxigenación, disminución del trabajo respiratorio, reducción de la resistencia de la vía aérea superior, disminución del espacio muerto y disminución de la dilución del oxígeno administrado con el aire

ambiente. Además, brinda cierto grado de presión positiva y, gracias a la humidificación activa, mejora el transporte mucociliar (15, 17, 18).

Es evidente que el objetivo principal de este dispositivo es administrar oxígeno a altos flujos por medio de cánulas nasales y, a pesar de la CAF, busca tener éxito en varias patologías y sabiendo que gran parte del beneficio comprobado aún es subjetivo y fisiológico. Esto porque la evidencia es poca y proviene de estudios observacionales que utilizan resultados fisiológicos o ensayos aleatorios que estudian poblaciones heterogéneas sumado a que no hay guías clínicas que den recomendaciones. Sin embargo, en Taiwán, se evaluó la eficacia de la CAF en comparación con la terapia de oxígeno convencional como tratamiento de la IRA, lo cual demostró que el uso de la CAF en esos pacientes podría disminuir la tasa de intubación en comparación con la terapia de oxígeno convencional (7).

#### **Indicaciones generales:**

- Hipoxemia sin hipercapnia, con  $FiO_2 \geq 40\%$ .
- Insuficiencia respiratoria hipoxémica leve o moderada.
- Necesidad progresiva de O<sub>2</sub> en mayores dosis.
- Profiláctica postextubación.
- SAOS.

Aún no hay respuesta a la interrogante de si la CAF disminuye la necesidad de VMI en los pacientes con IRA incluso cuando se ha demostrado que 30 min después de la colocación de la CAF en SDRA moderados hay una mejoría significativa, tanto en los parámetros clínicos, como fisiológicos (31).

### **III. METODOLOGÍA**

#### **A. Definición de caso**

Pacientes ingresados al Hospital México con el diagnóstico de BN por COVID-19 en el periodo de febrero 2021 a julio 2021 a los cuales se les dio oxigenoterapia CAF como parte del manejo de la insuficiencia respiratoria aguda.

#### **B. Criterios de inclusión**

1. Rango de edad: mayores de 18 años y hasta los 65 años.
2. Género: se incluirán ambos sexos por igual.
3. Inclusión de clases especiales o participantes vulnerables: se tomarán en cuenta todos aquellos pacientes que cumplan con las características y los criterios de inclusión en dicho estudio sin distinción o si pertenecen a un tipo de clase especial.
4. Deben cumplir con la definición la definición de neumonía por COVID-19 con severidad.
5. Pruebas de laboratorio y gabinete: gasometría de ingreso para determinar el PAFI en relación con la insuficiencia respiratoria.

#### **C. Criterios de exclusión**

1. Embarazadas.
2. Pacientes menores de 18 años y mayores de 65 años.
3. Paciente con neumopatía o cardiopatía.
4. Paciente con enfermedad neoplásica activa.
5. Pacientes con algún estado de Inmunosupresión.
6. Pacientes que, desde su ingreso hospitalario, requirieron intubación endotraqueal.

#### **D. Tipo de estudio**

- Estudio retrospectivo observacional.

## **E. Procedimiento de recolección de datos**

Se dio inicio con la base de datos de Servicio de Terapia Respiratoria del HM, donde fueron tabulados los pacientes con el diagnóstico de BN por COVID-19 a los cuales se les dio terapia de oxígeno por medio de dispositivos no convencionales en el periodo comprendido de febrero 2021 a julio 2021 para un total de 600 pacientes. De éstos, no fueron analizados 130 y 89 requirieron VMI, mientras otros 41 recibieron oxígeno por medio de otros dispositivos no invasivos que no fue la CAF.

Se obtuvo una población total de 470 pacientes a los cuales se les colocó en cánulas de alto flujo como dispositivos de oxigenoterapia no convencional para el manejo de la insuficiencia respiratoria. Sobre esa data, por medio del expediente electrónico digital, aplicando los criterios de inclusión y exclusión junto con la recolección de datos, finalmente, se realizó el análisis comparativo entre los datos obtenidos y la evidencia vigente de 328 pacientes.

## **IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS**

### **A. Registros utilizados en el estudio**

El presente capítulo contiene los resultados obtenidos del análisis sobre la evolución clínica de los pacientes atendidos en el Hospital México durante el período de febrero 2021 a julio 2021 por bronconeumonía por COVID-19 y que se les propició la cánula de alto flujo como maniobra de oxigenoterapia.

Los resultados obtenidos bajo estudio permiten caracterizar a los pacientes de forma que se muestre información sobre su sexo y edad, además de información sobre los resultados de oximetrías, frecuencia respiratoria, valores del índice de oxigenación (PAFI), días de síntomas de la enfermedad e índice Rox en el momento de ser colocados en CAF.

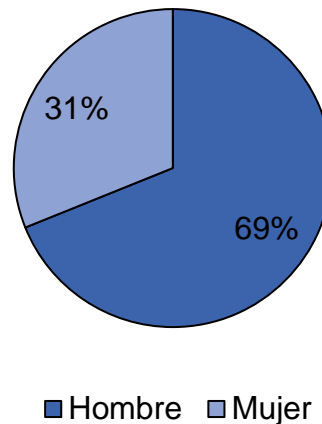
Para la realización del estudio, se contó con una población total de 328 pacientes que cumplieron con todos los criterios de inclusión. Como complemento al análisis descriptivo, se estudian algunas comparaciones entre variables relevantes en el estudio, especialmente, contra la colocación temprana o tardía de las cánulas del alto flujo (CAF) y la necesidad de intubación.

Esta sección está conformada por cinco partes: la primera parte describe las variables sociodemográficas de los pacientes; de seguido, las partes dos y tres contienen un análisis descriptivo de las principales variables clínicas relevantes para el estudio. Por su parte, en la cuarta sección, se analizan algunas comparaciones entre variables de interés del estudio y se concluye con algunos comentarios finales sobre los resultados obtenidos.

#### **Características sociodemográficas**

A continuación, se describen las principales características sociodemográficas de los individuos. De la totalidad de pacientes bajo estudio, se encontró que un 69% correspondía a personas de género masculino, mientras que el restante 31% correspondía a personas del género femenino (figura 1).

**Figura 1. Distribución de la población según sexo, pacientes con bronconeumonía por COVID-19 tratados con cánula de alto flujo como maniobra de oxigenoterapia, Hospital México, periodo entre febrero 2021 y julio 2021**



**Fuente:** Elaboración propia del investigador para efectos del presente trabajo investigativo

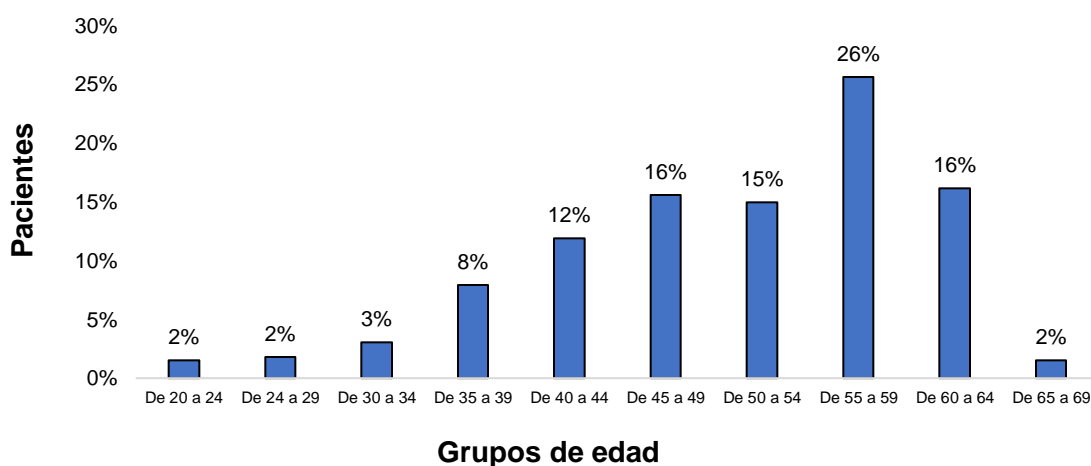
En relación con los criterios de inclusión, las edades de los pacientes se encontraban en un rango comprendido entre los 20 y 65 años con una edad promedio de aproximadamente 50 años y una desviación estándar de 10 años (tabla 1). Por otro lado, la figura 2 muestra la distribución de las edades utilizando grupos quinquenales. Se observa que los pacientes se encuentran concentrados principalmente en grupos de edad superiores a los 45 años. El grupo de edades con mayor concentración es el que comprende pacientes de 55 a 59 años.

**Tabla 2. Estadísticos descriptivos de la edad en años cumplidos en pacientes con bronconeumonía por COVID-19 tratados con cánula de alto flujo como maniobra de oxigenoterapia, Hospital México, periodo entre febrero 2021 y julio 2021.**

Estadísticos	Valor
Mínimo	20,0
Promedio	50,4
Máximo	65,0
Desv. estándar	9,7

**Fuente:** Elaboración propia del investigador para efectos del presente trabajo investigativo

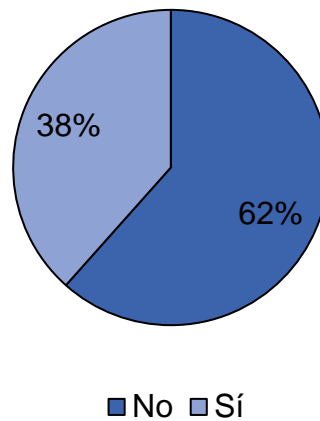
**Figura 2. Distribución de la población según grupos de edad, pacientes con bronconeumonía por COVID-19 tratados con cánula de alto flujo como maniobra de oxigenoterapia, Hospital México, periodo entre febrero 2021 y julio 2021.**



**Fuente:** Elaboración propia del investigador para efectos del presente trabajo investigativo

Por otra parte, se encontró que, del total de pacientes incluidos en el estudio, un 38% correspondió a pacientes trasladados de otros hospitales, mientras que un 62% de los pacientes fueron atendidos inicialmente en el Hospital México (figura 3).

**Figura 3. Proporción de individuos trasladados de otros hospitales, pacientes con bronconeumonía por COVID-19 tratados con cánula de alto flujo como maniobra de oxigenoterapia, Hospital México, periodo entre febrero 2021 y julio 2021.**

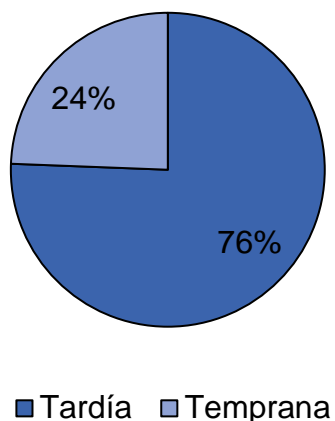


**Fuente:** Elaboración propia del investigador para efectos del presente trabajo investigativo

### **Colocación de la CAF, intubación y fallecimiento de los pacientes**

El 100% de la población fue tratada con una cánula de alto flujo (CAF), sin embargo, los pacientes a los que se les colocó la CAF en un plazo menor o igual a 7 días de inicio de los síntomas se clasificaron como colocación temprana y el resto como colocación tardía. La figura 4 evidencia que solamente un 24% de los pacientes presentaron una colocación temprana, mientras que un 76% presentó una colocación tardía. Este resultado se comparará con otras variables de interés como la necesidad de intubación, las variables clínicas y la evaluación del comportamiento clínico de estos pacientes.

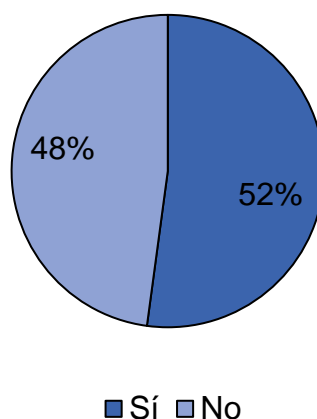
**Figura 4. Distribución de la población según la colocación de la CAF, pacientes con bronconeumonía por COVID-19 tratados con cánula de alto flujo como maniobra de oxigenoterapia, Hospital México, periodo entre febrero 2021 y julio 2021**



**Fuente:** Elaboración propia del investigador para efectos del presente trabajo investigativo

Por su parte, la figura 5 evidencia la distribución de los pacientes que no soportaron la CAF como oxigenoterapia y hubo necesidad de intubación. Se observa que un 52% de los pacientes necesitaron ser intubados a pesar del uso de la CAF como dispositivo de oxigenoterapia, mientras que un 48% de los pacientes no necesitaron ser intubados.

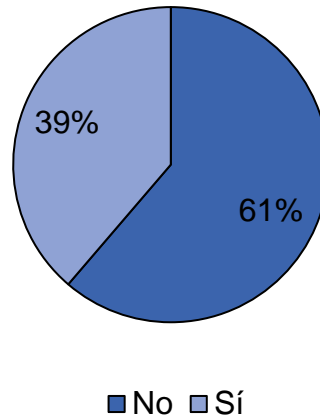
**Figura 5. Distribución de la población según la intubación de los individuos, pacientes con bronconeumonía por COVID-19 tratados con cánula de alto flujo como maniobra de oxigenoterapia, Hospital México, periodo entre febrero 2021 y julio 2021**



**Fuente:** Elaboración propia del investigador para efectos del presente trabajo investigativo

Finalmente, la figura 6 muestra la distribución de los pacientes según el fallecimiento. Del total de 328 pacientes, un 39% falleció, mientras que un 61% sobrevivió a la BN por COVID-19 con una tasa de letalidad del 0.3%.

**Figura 6. Distribución de la población según el fallecimiento de los individuos, pacientes con bronconeumonía por COVID-19 tratados con cánula de alto flujo como maniobra de oxigenoterapia, Hospital México, periodo entre febrero 2021 y julio 2021**

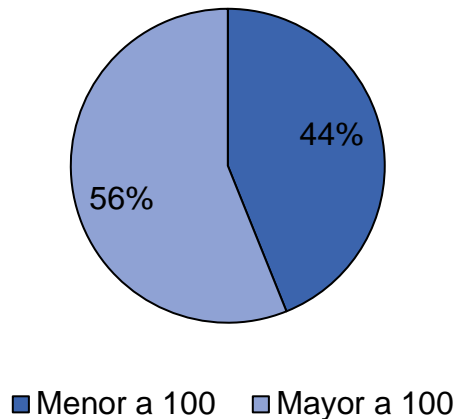


**Fuente:** Elaboración propia del investigador para efectos del presente trabajo investigativo

### **Resultados del Índice de oxigenación (PAFI) y el índice Rox**

Entre las variables clínicas más relevantes, se encuentran el índice de oxigenación (PAFI) y el índice Rox. Al respecto, la figura 7 contiene la clasificación del índice PAFI según el valor de corte igual o menor a 100. Un paciente con valor del índice PAFI menor a 100 se considera en dicho contexto SDRA grave y valores superiores a 100 se pueden clasificar como pacientes leves o moderados. Se observó que un 44% de la población presentó valores de PAFI menor a 100 y un 56% presentó valores de PAFI superiores a 100 en el momento de la colocación de la CAF.

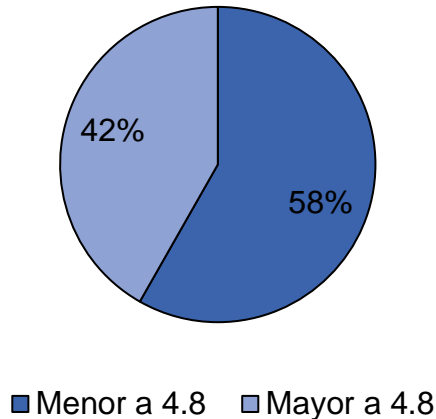
**Figura 7. Distribución de la población según el nivel del PAFI, pacientes con bronconeumonía por COVID-19 tratados con cánula de alto flujo como maniobra de oxigenoterapia, Hospital México, periodo entre febrero 2021 y julio 2021**



**Fuente:** Elaboración propia del investigador para efectos del presente trabajo investigativo

Por su parte, la figura 8 contiene la clasificación del índice Rox según el valor de corte igual a 4.8. En este caso, pacientes con valores del índice Rox inferiores a 4.8 se asocian a una tasa mayor de fallo a la CAF y, en su mayoría, en relación con frecuencias respiratorias altas. En caso opuesto, valores superiores a 4.8 se asocian a casos clínicos con menores tasas de fallo a la CAF. La figura 9 evidencia que el 58% de los pacientes presentaron valores de índice Rox inferiores a 4.8, mientras que un 42% presentó valores superiores a dicho corte correlacionando con una mayor tasa de intubación.

**Figura 8. Distribución de la población según el valor del índice de ROX, pacientes con bronconeumonía por COVID-19 tratados con cánula de alto flujo como maniobra de oxigenoterapia, Hospital México, periodo entre febrero 2021 y julio 2021**



**Fuente:** Elaboración propia del investigador para efectos del presente trabajo investigativo

Para complementar el análisis presentado, se estudia el comportamiento conjunto observado entre las variables más relevantes del estudio, por ejemplo, la colocación de la CAF, el índice PAFI, el índice Rox y la presencia de intubación, entre otras.

Los análisis se realizan utilizando dos distintos tipos de pruebas estadísticas. La primera prueba consiste en el contraste chi cuadrado de independencia. Con esta prueba, se evalúa la relación existente entre dos variables categóricas. Es decir, dos variables cualitativas que tienen cada una un número específico de clasificaciones. A partir de la tabla cruzada de las variables de interés en la población, se obtiene una tabla equivalente donde se asume que los conteos suceden en forma aleatoria (hay independencia en las variables y, por ende, ninguna evidencia de asociación entre ellas). Ambas tablas se comparan y se obtiene un estadístico de prueba que posee una distribución de probabilidad chi cuadrado. La prueba establece la siguiente hipótesis nula: las variables de interés son independientes, es decir, no existe relación entre las variables de interés.

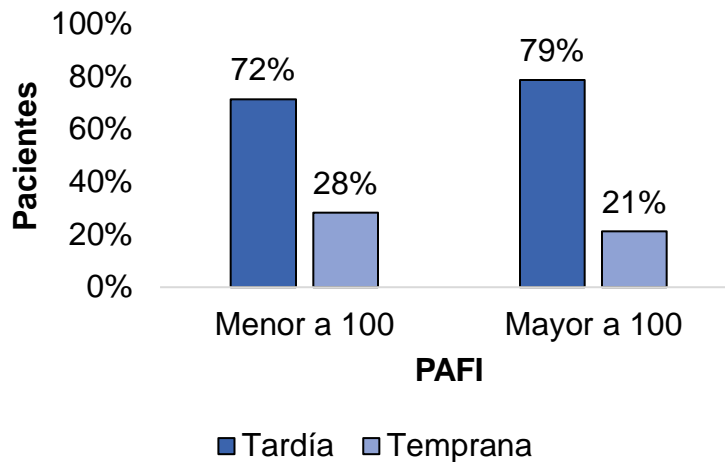
La segunda prueba corresponde a la prueba ANOVA. En esta prueba, se permite evaluar la posible relación existente entre una variable cualitativa con un número específico de categorías contra una variable cuantitativa. Su cálculo interno compara el promedio de la variable cuantitativa sobre cada una de las categorías de la primera variable. La distribución de probabilidad del estadístico muestral corresponde a una distribución de probabilidad F. La hipótesis nula de la prueba se asocia a la siguiente información: los promedios de la variable cuantitativa son iguales para cada una de las categorías de la variable cualitativa (no existe relación entre ellas).

Para ambas pruebas, se utilizará un nivel de significancia del 5%, es decir, para encontrar relaciones significativas entre las variables, el valor p de la prueba debe ser inferior a 5%.

### **Colocación de la CAF y el índice PAFI**

Inicialmente, se evalúa la interacción observada entre la colocación de la CAF y el resultado del índice PAFI. La figura 9 muestra que, dentro de los pacientes que presentaron un índice PAFI menor a 100, un 72% recibió el tratamiento con la CAF en forma tardía y un 28% recibió el tratamiento en forma temprana. De manera similar, se observa que los pacientes con índice PAFI mayor a 100 un 79% recibieron un tratamiento en forma tardía y un 21% lo recibieron en forma temprana. Para evaluar esta relación de una manera más robusta, se utiliza la prueba de independencia chi cuadrado. Los resultados de la prueba son los siguientes: valor chi cuadrado=1.94, grados de libertad=1 y valor p=0.16. Como el valor p de la prueba es superior al nivel de significancia (5%), no se puede rechazar la hipótesis nula de que las variables son independientes, es decir, no hay evidencia estadística como para asumir que el nivel del indicador PAFI afectó la colocación temprana o tardía de la CAF.

**Figura 9. Distribución de la población según la colocación de la CAF y el nivel del PAFI, pacientes con bronconeumonía por COVID-19 tratados con cánula de alto flujo como maniobra de oxigenoterapia, Hospital México, periodo entre febrero 2021 y julio 2021**

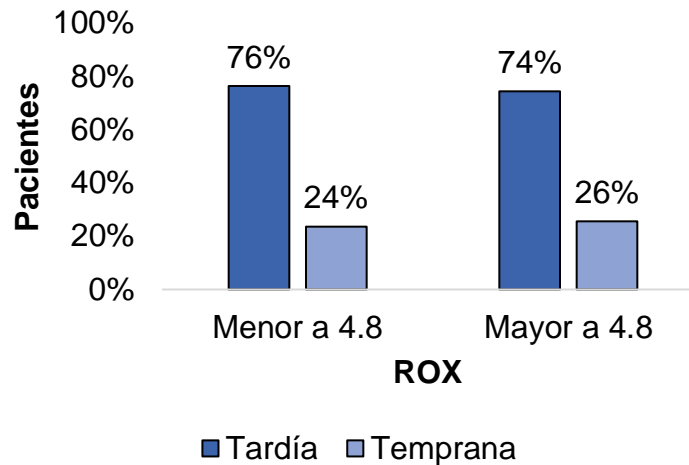


**Fuente:** Elaboración propia del investigador para efectos del presente trabajo investigativo

### **Colocación de la CAF y el índice ROX**

Por su parte, se evalúa la interacción observada entre la colocación de la CAF y el resultado del índice ROX. La figura 10 evidencia que, dentro de los pacientes que presentaron un índice ROX menor a 4.8, un 76% recibió el tratamiento con la CAF en forma tardía y un 24% recibió el tratamiento en forma temprana. De manera similar, se observa que los pacientes con un índice ROX mayor a 4.8, un 74% recibió un tratamiento en forma tardía y un 26% lo recibió en forma temprana. Para evaluar esta relación de una manera más robusta, se utiliza la prueba de independencia chi cuadrado. Los resultados de la prueba son los siguientes: valor chi cuadrado=0.08, grados de libertad=1 y valor p=0.77. Como el valor p de la prueba es superior al nivel de significancia (5%), no se puede rechazar la hipótesis nula de que las variables son independientes, es decir, no hay evidencia estadística como para asumir que el nivel del indicador ROX afectó la colocación temprana o tardía de la CAF.

**Figura 10. Distribución de la población según la colocación de la CAF y el nivel del índice de ROX, pacientes con bronconeumonía por COVID-19 tratados con cánula de alto flujo como maniobra de oxigenoterapia, Hospital México, periodo entre febrero 2021 y julio 2021**



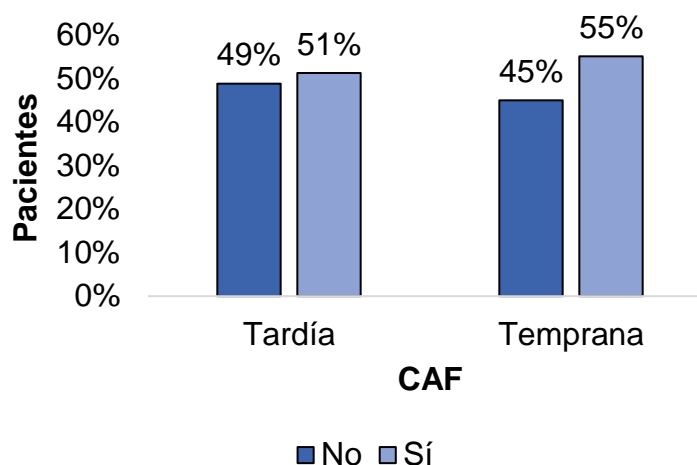
**Fuente:** Elaboración propia del investigador para efectos del presente trabajo investigativo

### **Colocación de la CAF y la necesidad de intubación del paciente**

Adicionalmente, se evalúa la interacción observada entre la colocación de la CAF y la necesidad de intubación de los pacientes. La figura 5 evidencia que, de la totalidad de pacientes, un 52% necesitó intubación, por lo cual se desea evaluar si la colocación tardía de la CAF tuvo un impacto en este resultado. La figura 11 muestra que, cuando la colocación de la CAF fue tardía, la proporción de pacientes que no necesitó ser intubado fue de 49%, mientras que la proporción de pacientes que sí necesitó intubación fue de 51%. Por su lado, cuando la colocación de la CAF fue temprana, la proporción de pacientes que no necesitó ser intubado fue de 45%, mientras que la proporción de pacientes que sí necesitó intubación fue de 55%. La similitud de la distribución de pacientes intubados dentro de los grupos de colocación tardía y temprana pareciera indicar que la colocación de la CAF no afectó la necesidad de intubación. Para evaluar esta relación de una manera más robusta,

se utiliza la prueba de independencia chi cuadrado. Los resultados de la prueba son los siguientes: valor chi cuadrado=0.22, grados de libertad=1 y valor p=0.64. Como el valor p de la prueba es superior al nivel de significancia (5%), no se puede rechazar la hipótesis nula de que las variables son independientes, es decir, no hay evidencia estadística como para asumir que la colocación temprana o tardía de la CAF afectó la necesidad de intubación de los pacientes, pero sí que, cuanto más tarde se coloque la CAF en relación con días de síntomas, más tasa de intubación.

**Figura 11. Distribución de la población según la intubación de los individuos y la colocación de la CAF, pacientes con bronconeumonía por COVID-19 tratados con cánula de alto flujo como maniobra de oxigenoterapia, Hospital México, periodo entre febrero 2021 y julio 2021**



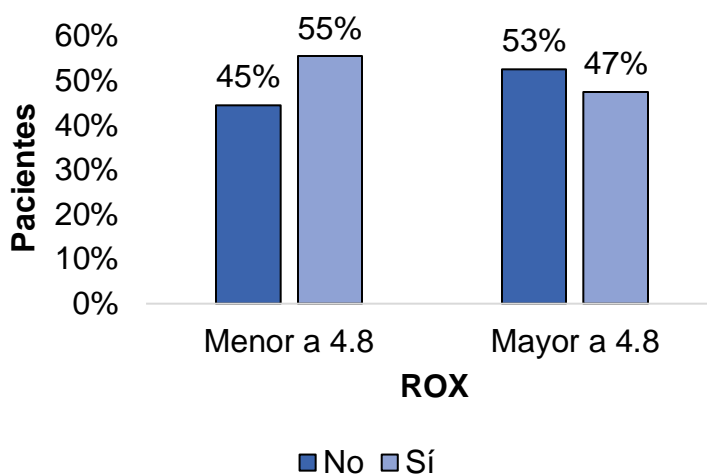
**Fuente:** Elaboración propia del investigador para efectos del presente trabajo investigativo

### Índice ROX y la necesidad de intubación del paciente

Por su parte, se evalúa la interacción observada entre el índice ROX y la necesidad de intubación de los pacientes. Se sabe que, de la totalidad de pacientes, un 52% necesitó intubación, por lo cual se desea evaluar si el nivel del índice ROX afectó la necesidad de intubación de los pacientes. La figura 12 muestra que, cuando el nivel del índice ROX fue menor a 4.8, la proporción de pacientes que no

necesitó ser intubado fue de 45%, mientras que la proporción de pacientes que sí necesito intubación fue de 55%. Por su lado, cuando el nivel del índice ROX fue mayor a 4.8, la proporción de pacientes que no necesitó ser intubado fue de 53%, en tanto que la proporción de pacientes que sí necesito intubación fue de 47%. En este caso, pareciera haber una relación positiva entre el nivel del índice de ROX y la proporción de pacientes que no necesitaron ser intubados. Para evaluar esta relación de una manera más robusta, se utiliza la prueba de independencia chi cuadrado. Los resultados de la prueba son los siguientes: valor chi cuadrado=1.76, grados de libertad=1 y valor  $p=0.18$ . Aun así, como el valor  $p$  de la prueba es superior al nivel de significancia (5%), no se puede rechazar la hipótesis nula de que las variables son independientes, es decir, no hay evidencia estadística como para asumir que el nivel del índice de ROX afectó la necesidad de intubación de los pacientes, pero sí que un valor menor a 4.8 sí se correlaciona con una mayor tasa de intubación.

**Figura 12. Distribución de la población según la intubación de los individuos y el índice Rox, pacientes con bronconeumonía por COVID-19 tratados con cánula de alto flujo como maniobra de oxigenoterapia, Hospital México, periodo entre febrero 2021 y julio 2021**

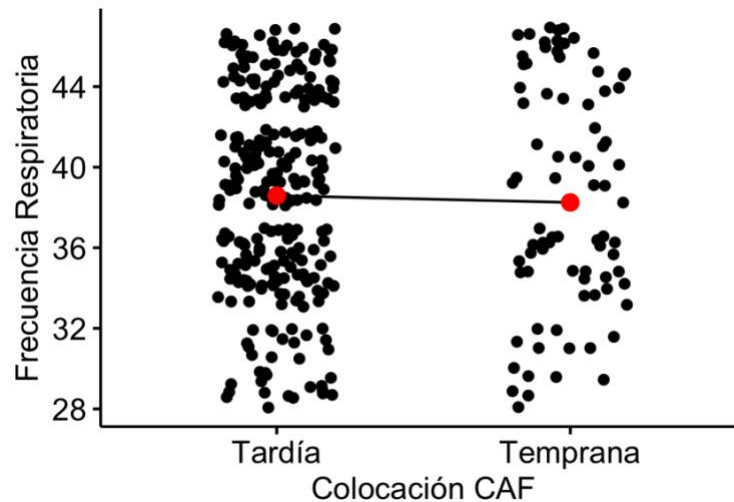


**Fuente:** Elaboración propia del investigador para efectos del presente trabajo investigativo

### **Frecuencia respiratoria, la colocación de la CAF y la necesidad de intubación**

Adicionalmente, se estudia el comportamiento de la frecuencia respiratoria de los pacientes según la colocación de la CAF (tardía o temprana) y la necesidad de intubación. Al respecto, la figura 13 evidencia el comportamiento promedio de la frecuencia respiratoria para cada uno de los resultados de la colocación de la CAF. En este caso, cada punto color negro corresponde al resultado obtenido por un paciente, mientras que el punto rojo corresponde al valor promedio de la frecuencia respiratoria. Al comparar el valor promedio de cada grupo, se observa que ambos resultados son similares. El valor promedio de la frecuencia respiratoria cuando la colocación de la CAF fue tardía es de 38.6, mientras que el valor de la frecuencia respiratoria promedio cuando la colocación de la CAF fue temprana es de 38.3. Los resultados de la comparación de promedios de frecuencia respiratoria con la prueba ANOVA son los siguientes: estadístico  $F=0.25$  y valor  $p=0.61$ . El valor  $p$  de la prueba es superior a un 5%, por lo cual se puede concluir que no hay suficiente evidencia estadística como para asumir que la frecuencia respiratoria se vio afectada por la colocación tardía o temprana de la CAF.

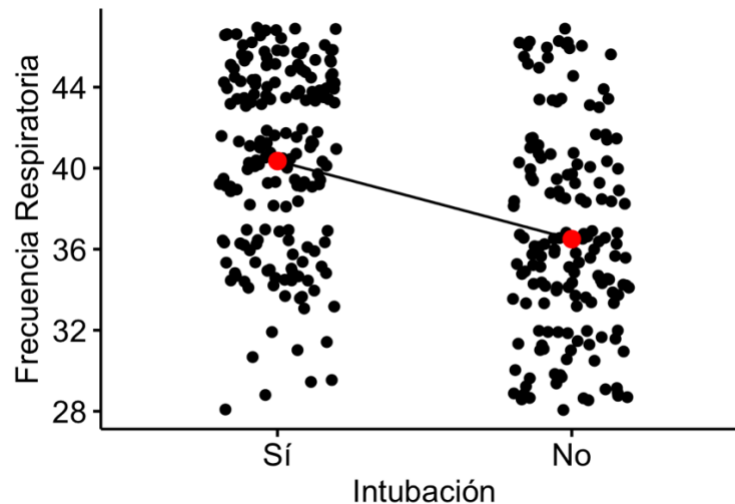
**Figura 13. Distribución de la población según la colocación de la CAF y la frecuencia respiratoria, pacientes con bronconeumonía por COVID-19 tratados con cánula de alto flujo como maniobra de oxigenoterapia, Hospital México, periodo entre febrero 2021 y julio 2021**



**Fuente:** Elaboración propia del investigador para efectos del presente trabajo investigativo

Por su parte, la figura 14 evidencia el comportamiento promedio de la frecuencia respiratoria según la necesidad de intubación de los pacientes. En este caso, se observa que, cuando los pacientes requirieron ser intubados, la frecuencia respiratoria en promedio tenía valores más altos en comparación con la frecuencia respiratoria cuando no se requirió intubación. El valor promedio de la frecuencia respiratoria cuando el paciente fue intubado es de 40.3, mientras que el valor de la frecuencia respiratoria promedio cuando el paciente no fue intubado es de 36.5. Los resultados de la comparación de promedios de frecuencia respiratoria con la prueba ANOVA son los siguientes: estadístico  $F=52.5$  y valor  $p=0.00$ . El valor  $p$  de la prueba es inferior a un 5%, por lo cual se puede concluir que sí hay suficiente evidencia estadística como para asumir que la frecuencia respiratoria se comportó en forma diferenciada según la intubación de los pacientes.

**Figura 14. Distribución de la población según la necesidad de intubación y la frecuencia respiratoria, pacientes con bronconeumonía por COVID-19 tratados con cánula de alto flujo como maniobra de oxigenoterapia, Hospital México, periodo entre febrero 2021 y julio 2021**



**Fuente:** Elaboración propia del investigador para efectos del presente trabajo investigativo

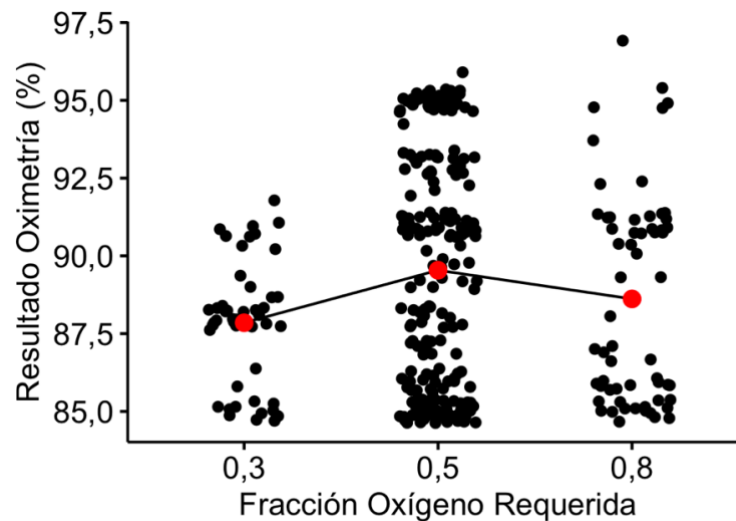
### **Resultados de las oximetrías, la fracción de oxígeno requerida y la necesidad de intubación**

Finalmente, se estudia el comportamiento del resultado de las oximetrías de los pacientes con respecto a la fracción de oxígeno requerida y a la necesidad de intubación. Al respecto, la figura 15 muestra el comportamiento promedio del resultado de las oximetrías para cada uno de los niveles de fracción de oxígeno requerida.

El valor promedio del resultado de las oximetrías para una fracción de oxígeno de 30%, 50% y 80% es de 87.6, 89.5 y 88.6, respectivamente. Los resultados de la comparación de promedios de frecuencia respiratoria con la prueba ANOVA son los siguientes: estadístico  $F=5.48$  y valor  $p=0.01$ . El valor  $p$  de la prueba es inferior a un 5%, por lo cual se puede concluir que sí hay suficiente evidencia estadística como para asumir que el resultado de las oximetrías se diferenció según

el nivel de la fracción de oxígeno requerida, en especial para un nivel equivalente al 50%.

**Figura 15. Distribución de la población según la fracción de oxígeno requerida y el resultado de las oximetrías, pacientes con bronconeumonía por COVID-19 tratados con cánula de alto flujo como maniobra de oxigenoterapia, Hospital México, periodo entre febrero 2021 y julio 2021**

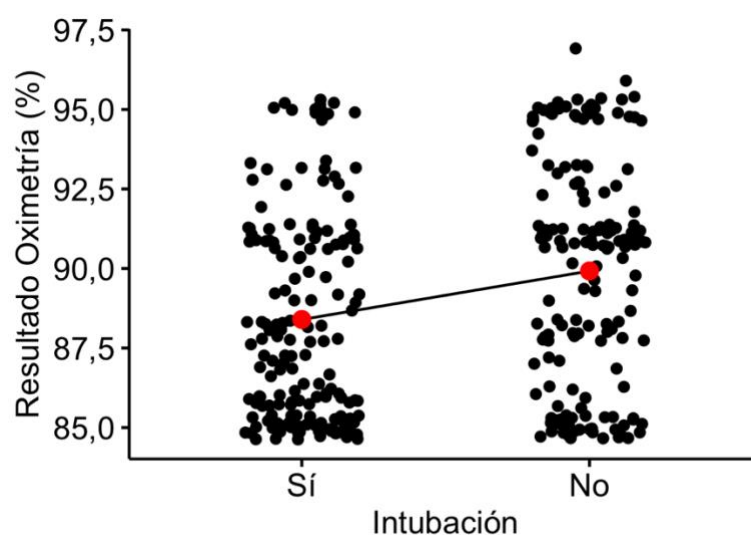


**Fuente:** Elaboración propia del investigador para efectos del presente trabajo investigativo

Finalmente, la figura 16 muestra el comportamiento promedio del resultado de las oximetrías de los pacientes según la necesidad de intubación de los pacientes. En este caso, se observa que, cuando los pacientes requirieron ser intubados, los resultados de las oximetrías eran en promedio menores en comparación con los resultados obtenidos en los pacientes que no requirieron ser intubados. El valor promedio de los resultados de las oximetrías cuando el paciente fue intubado es de 88.4, mientras que el valor promedio de los resultados de las oximetrías cuando el paciente no fue intubado es de 90.0. Los resultados de la comparación de promedios de oximetrías con la prueba ANOVA son los siguientes: estadístico  $F=16.5$  y valor  $p=0.00$ . El valor  $p$  de la prueba es inferior a un 5%, por lo

cual se puede concluir que sí hay suficiente evidencia estadística como para asumir que los resultados de las oximetrías sí se comportaron en forma diferenciada según la intubación de los pacientes.

**Figura 16. Distribución de la población según la necesidad de intubación y el resultado de las oximetrías, pacientes con bronconeumonía por COVID-19 tratados con cánula de alto flujo como maniobra de oxigenoterapia, Hospital México, periodo entre febrero 2021 y julio 2021**



**Fuente:** Elaboración propia del investigador para efectos del presente trabajo investigativo

## B. Discusión

Este estudio de pacientes adultos con IRA asociada a la BN por COVID-19 muestra que, luego de ajustar y comparar variables, se determina que el uso de CAF como maniobra de oxigenoterapia en forma tardía se correlaciona con una mayor tasa de intubación. A pesar del ajuste, no se identificaron diferencias en otros desenlaces como mortalidad. En el presente estudio, se obtuvo que un 39% de los pacientes fallecieron a pesar del uso de la CAF. Estos hallazgos contribuyen al cúmulo de información que sugiere que la CAF es una alternativa que favorece el manejo de los pacientes con COVID-19 grave. Diferentes estudios evidencian las ventajas del uso de la CAF durante la pandemia en pacientes con IRA por diferentes causas o por COVID-19 (15, 17).

Aunque algunos autores han aconsejado evitar el uso de CNAF en pacientes con COVID-19, por temor a la transmisión de la enfermedad a través de los aerosoles. Es definitivo que faltan estudios que respalden este consejo (17), mientras que la CAF no parece adicionar un mayor riesgo de transmisión de la enfermedad en comparación con los sistemas convencionales de oxigenoterapia (15).

La terapia con cánula nasal de alto flujo se ha introducido recientemente en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda, la cual es una técnica segura, confortable y eficaz que logra revertir la hipoxemia en estos pacientes. Por lo tanto, es necesario disponer de herramientas que permitan detectar precozmente la IRA y, de manera temprana, realizar el abordaje con CAF para evitar el incremento de la mortalidad que puede conllevar (17).

Como mejores predictores para considerar una falla a la CAF y la necesidad de intubación endotraqueal, se encuentra el seguimiento de la frecuencia respiratoria y las  $fiO_2$  luego de la colocación y una  $FR < 29$  respiraciones/min,  $FiO_2 < 0,59$  y un  $IROX > 5,98$  se asociaron a un menor riesgo de VM (32).

En general, la población bajo estudio presentó un comportamiento variado. Se observó que una proporción importante de casos presentó una colocación tardía en la CAF (76%) y alrededor de un 52% de los pacientes necesitó ser intubado. Las

variables clínicas PAFI y ROX presentaron una proporción significativa de casos con valores menores a 100 y  $< 4.8$ , respectivamente.

En ese sentido, al evaluar las posibles interacciones existentes entre los índices PAFI y ROX con la colocación temprana o tardía de la CAF, se encontró que la proporción de pacientes con colocación tardía fue muy similar entre los distintos grupos del índice PAFI y también entre los distintos grupos del índice ROX. Las pruebas estadísticas correspondientes confirmaron que no existe una estrecha relación entre la colocación temprana o tardía de las CAF y los valores del índice PAFI y ROX. Teniendo en cuenta que hay evidencia en la cual se respalda que el uso de la CAF para la IRA de pacientes con BN por COVID-19, solo el 30% falló y requirió intubación endotraqueal con una mortalidad del 47,5% (18).

En este estudio, independientemente de la cantidad de días con síntomas por COVID-19, la mayoría de los pacientes tenían PAFI mayor a 100, índice de ROX  $< 4,8$  y un 52% requirió ser intubado. Teniendo en cuenta que el PAFI es un dato calculado antes de la colocación de la CAF, en varias ocasiones, la  $FiO_2$  y la  $PaO_2$  no tenían una relación cronológica entre el registro médico, del terapeuta y la gasometría arterial.

Resultados similares se encontraron al analizar la colocación de la CAF con la necesidad de intubación de los pacientes. El análisis descriptivo presentado en la figura 11 evidencia que la proporción de pacientes que necesitaron intubación fue levemente mayor bajo el grupo de individuos con una colocación temprana de la CAF. Al respecto, se recomienda un mayor análisis sobre otras variables particulares de los pacientes que pudieron haber afectado dichos resultados.

Al analizar la FR y su interacción con la colocación temprana o tardía de la CAF, los resultados no presentaron evidencia de una relación entre ambas variables. Sin embargo, un promedio de frecuencia respiratoria alto sí se asocia en algún grado con la necesidad de intubación. De manera similar, valores de oximetrías más bajos se asocian con una mayor proporción de casos de pacientes con necesidad de intubación. Ambos casos presentaron relaciones estadísticamente significativas.

Se considera que los resultados, a pesar de haber obtenido una alta tasa de intubación, una proporción de colocación tardía haber hecho el diagnóstico de forma tardía al igual que dar la oxigenoterapia con CAF como intervención temprana se pueden correlacionar con un mejor desenlace clínico.

### **C. Limitaciones**

La recolección de datos en el expediente electrónico fue complicada, ya que, para la extracción de la información del paciente, la visualización del internamiento en el EDUS solo puede lograrse a través del ingreso en cada nota médica.

Otra limitante marcada fue el subregistro de la información por parte de los médicos, dado que, en el momento de la revisión de los expedientes, se evidenció que las notas médicas tendían a no poseer una correlación directa en cuestión de tiempos de colocación dada la diferencia entre las notas de los médicos y de los terapeutas respiratorios. Lo anterior puede llevar a la recolección de datos incorrectos en relación a tiempo y días de síntomas, además de otros datos registrados en forma incompleta.

No se puede excluir que todavía, tanto a nivel nacional, como mundial no existen guías clínicas claras sobre las indicaciones de la CAF, lo cual provoca que exista heterogeneidad en cuanto al manejo de la IRA y el uso de la CAF como oxigenoterapia en estos pacientes.

## V. CONCLUSIONES

Con el análisis de las variables sociodemográficas de la población en estudio, se evidenció que la distribución por sexo fue heterogénea, ya que fueron afectados en una mayor proporción los hombres y la media de edad fue de 50 años.

A pesar que, en este estudio, no se pudo demostrar lo que la evidencia citada respalda, es decir, que con el uso temprano de la CAF como maniobra de oxigenoterapia para IRA de los pacientes con BN por COVID-19 se correlaciona con una menor necesidad de intubación endotraqueal, sí se puede concluir que la colocación tardía en estos pacientes se correlaciona con mayores tasas de intubación endotraqueal.

Asimismo, por causa de la falta de guías clínicas nacionales e, incluso, a nivel internacional sobre el uso de la CAF como oxigenoterapia en la IRA no son claras, en este estudio, se demuestra que, en el momento de la colocación de la CAF en estos pacientes, el conocimiento de parámetros clínicos y bioquímicos son datos importantes para conocer, en forma anticipada, la posibilidad de fallo a la CAF, tales como la FR, el índice de ROX y la PaO<sub>2</sub>.

Por ende, se requieren más ensayos clínicos aleatorizados para disminuir la incertidumbre sobre algunos resultados y evaluar el impacto de esta estrategia ventilatoria sobre la mortalidad.

## VI. BIBLIOGRAFÍA

1. Mac Sweeney, R., & McAuley, D. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet* 2016; 388. 2416-3.
2. Ranieri, V.M., Rubenfeld, G.D., Thompson, B.T., Ferguson, N.D., Caldwell, E., Fan, E., et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526–33.
3. Rochweg, B., Brochard, L., Elliott, M., Hess, D., Hill, N., Nava, S., Navalesi, P. (miembros del Comité Directivo), Antonelli, M., Brozek, J., Conti, G., Ferrer, M., Guntupalli, K., Jaber, S., Keenan, S., Mancebo, J., Mehta, S., & Raouf, S. (miembros del grupo de trabajo). Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *European Respiratory Journal* 2017 50: 1602426; DOI:10.1183/13993003.02426-2016.
4. Bellani, G., Laffey, J.G., Pham, T., Fan, E., Brochard, L., Esteban, A., et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA*. 2016;315(8):788–800.
5. Price, A.M., Plowright, C., Makowski, A., & Misztal, B. Using a high-flow respiratory system (Vapotherm) within a high dependency setting. *Nurs Crit Care* 2008;13(6): 298-304.doi: 10.1111/j.1478-5153.2008.00299. x.
6. Tiruvoipati, R., Lewis, D., Haji, K., & Botha, J. High flow nasal oxygen vs high flow face mask: a random crossover trial in extubated patients. *J Crit Care* 2010; n25(3): 463-68.doi: 10.1016/j.jcrc.2009.06.050.
7. Roca, O., Riera, J., Torres, F., & Masclans, J.R. High flow oxygen therapy in acute respiratory failure. *Respir. Care* 2010;55(4):408-13. <https://doi.org/10.52379/mcs.v3i2.87>.
8. Parke, R.L., McGuinness, S.P., & Eccleston, M. A preliminary randomized controlled trial to assess effectiveness of nasal high flow oxygen in intensive care patients. *Respir. Care* 2011;56(3):265- 70. doi: 10.4187 / respcare.00801. Epub 2011 21 de enero.
9. Sztrymf, B., Messika, J., Bertrand, F., Hurel, D., León, R., Dreyfuss, D., & Ricard, J.D. Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients:

a prospective pilot study. *Int Care Med* 2011;37(11):1780-6. doi: 10.1007 / s00134-011-2354-6. Epub 2011 27 de septiembre.

10. Rello, J., Pérez, M., Roca, O., Poulako, G., Souto, J., Laborda, C., Balcells, J., Serra, J., & Masclans, J.R. High flow nasal therapy in adults with severe acute respiratory infection. A cohort study in patients with 2009 influenza A/H1N1v. *J Crit Care* 2012;27: 434-9. doi: 10.1016 / j.jcrc.2012.04.006. Epub 2012 2 de julio.

11. Lenglet, H., Sztrymf, B., Leroy, C., Brun, P., Dreyfus, D., & Ricard, J.D. Humidified high flow nasal oxygen during respiratory failure in the emergency department: a feasibility and efficacy study. *Respir. Care* 2012;57(11):1873-8. doi: 10.4187 / respcare.01575. Publicación electrónica 13 de marzo de 2012.

12. Lucangelo, U., Vassallo, F.G., Marras, E., Ferluga, M., Beziza, E., Comuzzi, L., Berlot, G., & Zin, W.A. High flow nasal interface improves oxygenation in patients undergoing bronchoscopy. *Crit Care Res. Pract.* 2012; 2012:506382.). doi: 10.1155 / 2012/506382. Epub 2012 20 de mayo.

13. Meduri, G.U., Rochweg, B., Annane, D. et al. Reference. *Crit Care.* 2018 May 24;22(1):135. doi: 10.1186/s13054-018-2007-z.

14. Chatila, W., Nugent, T., Vance, G., Gaughan, J., & Criner, G.J. The effects of high flow vs low- flow oxygen in advanced obstructive airways disease. *Chest* 2004;126(4):1108-15. doi: 10.1378 / cofre.126.4.1108.

15. Vianello, A., Arcaro, G., Molena, B., Turato, C., Sukthi, A., Guarnieri, G., Lugato, F., Senna, G., & Navalesi, P. High-flow nasal cannula oxygen therapy to treat patients with hypoxemic acute respiratory failure consequent to SARS-CoV-2 infection. Department of Cardiac, Thoracic, Vascular Sciences and Public Health, University of Padova, Padova, Italy. Doi:10.1136/thoraxjnl- 2020-214993.

16. Demoule, A., Vieillard Baron, A., Darmon, M., Beurton, A., Géri, G., Voiriot, G., Dupont, T., Zafrani, L., Girodias, L., Labbé, V., Dres, M., Fartoukh, M., & Azoulay, E. High Flow Nasal Canula in Critically Ill Severe COVID-19 Patients. This article is open access and distributed under the terms of the Creative Commons Attribution.

17. Zucman, N., Mullaert, J., Roux, D., Roca, O. & Ricard, J.D. Prediction of outcome of nasal high flow use during COVID-19-related acute hypoxemic respiratory failure.

2020 Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature. Intensive Care Med. Doi:org/10.1007/s00134-020-06177-1.

18. Patel, M., Chowdhury, J., Mills, N., Marron, R., Gangemi, A., Dorey-Stein, Z., Yousef, I., Zheng, M., Tragesser, L., Giurintano, J., Gupta, R., Rali, P., D'Alonzo, G., Zhao, H., Patlakh, N., Marchetti, N., Criner, G. and Gordon, M. for the Temple University COVID-19. ROX Index Predicts Intubation in Patients with COVID-19 Pneumonia and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure Receiving High Flow Nasal Therapy. Department of Thoracic Medicine and Surgery, Temple University Hospital. Doi:org/10.1101/2020.06.30.20143867.

19. Yuefei, J., Haiyan, Y., Wangquan, J., Weidong, W., & Shuaiyin Chen, W.Z. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. Viruses [Internet]. 2020;12(372):1–17. Available from: [www.mdpi.com/journal/viruses](http://www.mdpi.com/journal/viruses). doi:10.3390/v12040372.

20. WHO. Timeline of WHO's response to COVID-19 [Internet]. 30 de junio, 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/detail/29-06-2020-covidtimeline>.

21. Cyranoski, B.D. Profile of a Killer Virus. Nature. 2020; Vol 581(May):22–6.

22. Adhikari, S.P., Meng, S., Wu, Y., Mao, Y., Ye, R., Wang, Q, et al. Novel Coronavirus during the early outbreak period: Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control. Infect Dis Poverty [Internet]. 2020;9(29):1–12. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/s40249-020-00646-x>

23. Park, M., Cook, A.R., Lim, J.T., Sun, Y., & Dickens, B.L. A Systematic Review of COVID-19 Epidemiology Based on Current Evidence. J Clin Med. 2020.

24. Ranm. es.Tasa de mortalidad y tasa de letalidad diferencia [Internet]. Available from: <https://www.ranm.es/terminología-médica/recomendaciones-de-la-ranm/4599-tasa-de-mortalidad-y-tasa-de-letalidad-diferencia.html>.

25. Jason Oke, CH. Global Covid-19 Case Fatality Rates. The Centre for Evidence-Based Medicine. 2020.

26. Lovato, A., & De Filippis, C. Clinical Presentation of COVID-19: A Systematic Review Focusing on Upper Airway Symptoms. Ear, Nose Throat J. 2020;

27. Gandhi, R.T., Lynch, J.B., & Del Rio, C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;1– 9.
28. Province H, Centers US, Control D. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). In 2020. p. 1–22. Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
29. Thille, A.W., Esteban, A., Fernández Segoviano, P., Rodriguez, J.M., Aramburu, J.A., Peñuelas, O., Cortés Puch, I., Cardinal Fernández, P., Lorente, J.A., & Frutos Vivar, F. Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Apr 1;187(7):761-7. PMID: [23370917](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23370917/).
30. Ricard, J.D., & Boyer, A. Humidification during oxygen therapy and non-invasive ventilation: Do we need some and how much? *Intensive Care Med.* 2009; 35:963---5.
31. Frat, J.P., Thille, A.W., Mercat, A., Girault, C., Ragot, S., Perbet, S., et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med.* 2015; 372:2185-96.
32. Rehder, K., Knopp, T.J., & Sessler, A.D. Regional intrapulmonary gas distribution in awake and anesthetized-paralyzed prone man. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1978; 45(4)(528-35). doi: 10.1152 / jappl.1978.45.4.528.