

TERAPIA NASAL DE ALTO FLUJO EN INSUFICIENCIA RESPIRATORIA GRAVE POR SARS-CoV-2

WALTER J. MOLINI¹, ROCÍO M. GONZALEZ¹, LEONARDO M. VILLALBA¹, ERNESTO F. RUIZ¹,
LUCIANO A. DIOCARES¹, DANIELA B. ANTICURA², FERNANDO E. MARTÍNEZ², CÉSAR H. CASTRO³,
SOLEDAD M. SALVADOR³, EQUIPO CLÍNICO RESPIRATORIO
EQUIPO CLÍNICO RESPIRATORIO: AURORA COCCONI¹, CAROLINA F. MUÑOZ¹, ARIELA M. SOTO¹,
DARÍO E. VALENZUELA¹, LAURA M. AYELEF¹, AGUSTÍN SANCHEZ¹, FEDERICO MOIX¹, MARCOS G. ANTONINI¹,
VANESA B. MORENO¹, MARÍA J. PRIETO BAYLAC¹, SOFÍA I. GARABETIAN¹, MICAELA I. ASINER¹,
MARÍA C. CERDA¹, JUAN S. ASSANELLI¹, JUAN M. INDA¹, MARÍA L. CHERSICLA¹,
VICTORIA A. PARRELLO BERRA¹, ANTONELLA DELLA GASPERA¹, AGUSTINA MONTERO¹, BRENDA TRAUTMAN¹,
TOMÁS MAGUIRE¹, MARÍA C. GIUSTINCICH ELOSEGUI¹, CAROLINA G. MILLACURA¹, NICOLÁS VIZZI¹,
ANDREA M. PARNISARI¹, AGUSTÍN TARTAGLIA¹, MARTINA VESGAS¹, LETICIA F. CASTILLO¹,
MATÍAS J. MARCHESIN¹, CECILIA E. GONZALEZ¹, MARÍA EM. ACUÑA¹, YESSICA N. KILAPI¹,
CECILIA LOPEZ COTTI², VALERIA LA FUENTE², JULIÁN BERTIN², VIRGINIA MARTÍNEZ², SARA CHERO²,
HORACIO RODRIGUEZ², GRACIELA DEL VALLE FERREIRO², DANIELA CAAMAÑO², CINTIA L. REYES²,
BÁRBARA Y. NAHUELPI², MARTÍN SANCHEZ³, JUDITH F. MEDINA³

¹Servicio Clínica Médica, Hospital Provincial Neuquén Dr. Eduardo Castro Rendón, ²Servicio Clínica Médica, Hospital Zapala Dr. Jorge Juan Pose, ³Servicio Clínica Médica, Hospital Chos Malal Dr. Gregorio Álvarez, Neuquén, Argentina

Resumen El uso de terapia nasal de alto flujo (TNAFO) en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda grave (IRAG) por neumonía COVID-19 (NCOVID-19) es debatido. Ante la falta de camas en Unidades de Cuidados Intensivos en el Sistema de Salud Pública de la Provincia del Neuquén, se implementó su uso en salas generales. Con el objetivo de describir la experiencia de uso de la TNAFO en pacientes con IRAG por NCOVID-19, se llevó a cabo este estudio retrospectivo multicéntrico. El resultado primario fue la frecuencia de destete exitoso de TNAFO y la mortalidad intrahospitalaria (MIH). Se analizaron 299 pacientes, de éstos, 120 (40.1%) fueron retirados con éxito de la TNAFO. Esta fracasó en 59.8% (179), 44.1% (132) requirió ventilación mecánica invasiva (VMI) y 15.7% (47) no eran candidatos a la intubación. Un índice ROX ≥ 5 a las 6 h después del inicio, se asoció con el éxito de la TNAFO (OR 0.26 [IC 95% 0.15-0.46] $p < 0.0001$). La MIH general fue del 48.5% (145/299), 70.4% (93/132) en aquellos con VMI, 4.2% (5/120) falleció post destete exitoso de la TNAFO y 100% (47/47) en el grupo no candidatos a la intubación. Los pacientes con TNAFO tuvieron una disminución estadísticamente significativa en la MIH y en días de internación. El uso de TNAFO en salas generales logró una reducción en la utilización de VMI, con una reducción de la mortalidad y días de estada en los internados por NCOVID-19 con IRAG.

Palabras clave: terapia nasal de alto flujo, COVID-19, ventilación mecánica invasiva, insuficiencia respiratoria aguda grave

Abstract *High-flow nasal therapy in severe respiratory failure due to SARS-CoV-2.* The use of high-flow nasal therapy (HFNT) in patients with severe acute respiratory failure (SARF) due to COVID-19 pneumonia (NCOVID-19) is debated. Given the lack of beds in Intensive Care Units in the Public Health System of the Province of Neuquén, their use was implemented in general wards. This retrospective multicenter study was carried out to describe the experience of using HFNT in patients with SARF due to NCOVID-19. The primary outcome was the frequency of successful weaning from HFNT and in-hospital mortality (IHM). Two hundred ninety-nine patients were analyzed; 120 (40.1%) were successfully withdrawn from HFNT. This failed in 59.8% (179), 44.1% (132) required invasive mechanical ventilation (IMV), and 15.7% (47) was not candidates for intubation. A ROX index ≥ 5 at 6 h after initiation was associated with the success of HFNT (OR 0.26 [IC 95% 0.15-0.46] $p < 0.0001$). The general IHM was 48.5% (145/299), 70.4% (93/132) in patients with IMV, 4.2% (5/120) died after successful weaning from HFNT and 100% (47/47) in the group not candidates for intubation. Patients with TNAFO had a statistically significant decrease in MIH and days of hospitalization. TNAFO in general wards achieved a decrease in the use of IMV, with a reduction in mortality and days of stay in hospitalized for NCOVID-19 with SARF.

Key words: high-flow nasal therapy, COVID-19, Invasive mechanical ventilation, severe acute respiratory failure

PUNTOS CLAVE

- Con la utilización de la terapia nasal de alto flujo en salas de cuidados respiratorios no intensivos, en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda grave por NCOVID-19, se logró una disminución importante de la intubación y ventilación mecánica invasiva.
- Los pacientes que lograron el destete de la terapia nasal de alto flujo, tuvieron una significativa mayor supervivencia que los que necesitaron ventilación mecánica invasiva y permanecieron menos días internados.
- La utilización de la terapia nasal de alto flujo en salas no intensivas, podría ser una importante alternativa en el apoyo respiratorio de pacientes con insuficiencia respiratoria por NCOVID-19.

La insuficiencia respiratoria hipoxémica grave es la razón más común de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) debido a neumonía COVID-19 (NCOVID-19), con una necesidad de ventilación mecánica invasiva (VMI) que oscila entre el 70% al 90% y elevada mortalidad hospitalaria¹⁻⁴. Expertos han argumentado que la VMI debe emplearse temprano para evitar que los sujetos con NCOVID-19 progresen de una enfermedad leve a una enfermedad pulmonar más grave⁵. Esta estrategia inicial centrada en la VMI llevó a un rápido agotamiento de los recursos de las UCI en todo el mundo.

El reconocimiento de los beneficios potenciales de la terapia nasal de alto flujo de oxígeno (TNAFO) para prevenir la intubación y el ahorro de recursos críticos de la UCI, pronto dio lugar a directrices y recomendaciones de expertos que abogaron por su uso durante la pandemia en nuestro país y en el mundo⁶⁻⁸, aunque otras sociedades científicas recomiendan no usarla por temor a que genere aerosolización de virus y aumente la transmisión al personal de salud⁹⁻¹¹.

La TNAFO es un sistema de suministro de oxígeno no invasivo que permite la administración de mezclas de aire y oxígeno humidificadas hasta 60 l/min, con una fracción titulable de oxígeno inspirado hasta el 100%^{12, 13}. Ofrece varias ventajas: puede ser implementado y manejado por especialistas que no pertenecen a la UCI, no requiere monitoreo invasivo, ni mayor proporción de enfermeras por paciente, se puede combinar con la auto-pronación despierto (otra estrategia que ha demostrado mejoría de la oxigenación en la neumonía COVID-19) y puede reducir la necesidad de VMI^{14, 15}.

La TNAFO ha demostrado su eficacia en otras enfermedades respiratorias virales graves como la influenza A y el H1N1¹⁶, permitiendo disminuir la frecuencia de progresión hacia la VMI en comparación con otras formas de oxigenoterapia no invasiva¹⁷⁻²⁰. Varios estudios observacionales publicados recientemente en pacientes COVID-19 han mostrado beneficios en la disminución de la tasa de intubación y en la mortalidad^{7, 19-24}.

En septiembre de 2020, ante el aumento de casos graves de COVID-19 en la provincia del Neuquén, el Hospital Provincial Neuquén (HPN) debió incrementar la dotación de camas de terapia intensiva, pasando de 26 a 51 (96%). En octubre de 2020, ante la saturación de la capacidad de cuidados críticos existentes, el Servicio de Clínica Médica del HPN adoptó el uso de la TNAFO, creando salas de cuidado respiratorio en entornos de cuidados no críticos, en un esfuerzo por aumentar la capacidad de manejo de pacientes con insuficiencia respiratoria aguda grave (IRAG) secundaria a NCOVID-19. Luego se hizo extensiva su implementación al resto de los efectores del Sistema de Salud Pública de la provincia del Neuquén.

A continuación, presentamos un análisis de los resultados de los pacientes con NCOVID-19 con IRAG que recibieron TNAFO, atendidos por el equipo clínico de cuidado respiratorio de tres efectores del sistema de salud neuquino.

El principal objetivo del estudio fue evaluar el impacto de la TNAFO en la prevención de la intubación y consecuente VMI en pacientes con IRAG secundaria a NCOVID-19.

Materiales y métodos

Se realizó un análisis retrospectivo de pacientes consecutivos con IRAG asociada a NCOVID-19, ingresados en tres efectores públicos de la Provincia del Neuquén (Hospital de alta complejidad Dr. Eduardo Castro Rendón, ubicado en Neuquén capital, Hospital Zapala Dr. Jorge Juan Pose de complejidad media, distante a 200 km del anterior; ambos con UCI y el Hospital Dr. Gregorio Álvarez de Chos Malal de complejidad media que no cuenta con UCI, distante a 400 km de la capital neuquina), internados entre octubre de 2020 y marzo de 2021.

El estudio fue aprobado por la Comisión Asesora en Investigación Biomédica en Seres Humanos (CAIBSH) del Ministerio de Salud de la Provincia del Neuquén. (Dictamen número DI-2021-1282-E-NEU-SSLD#MS).

Los datos se extrajeron de los registros médicos habituales, mediante un formulario de recopilación de datos estandarizado. La confidencialidad del paciente se protegió mediante la asignación de un código anónimo.

Se incluyeron mayores de 18 años, ingresados con IRAG por NCOVID-19, con diagnóstico clínico, epidemiológico y/o mediante una muestra confirmatoria positiva del tracto nasofaríngeo (mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR) y/o test rápido de antígenos) que recibieron apoyo con TNAFO. La recepción de cualquier otra forma de asistencia respiratoria inicial por ejemplo ventilación no invasiva (VNI) se consideró inicialmente como criterio de exclusión para el estudio.

Para definir IRAG se consideró: una frecuencia respiratoria (FR) ≥ 30 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno $< 92\%$ a pesar de oxígeno a 15 l / min a través de máscara reservorio, y/o la relación de la presión parcial arterial de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno (PaFi) relación < 200 (medida a través de gasometría arterial) o relación de la saturación de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno (SaFi) < 235 ^{6, 7}.

Todos los pacientes que ingresaron al estudio cumplían con criterios de intubación orotraqueal (inminente y/o precoz) y VMI según recomendaciones del Ministerio de Salud de la

Nación Argentina, sociedades científicas vigentes y expertos en el tema (como taquipnea, hipoxemia a pesar de alta fracción inspirada de oxígeno, etc.)^{2, 5, 6, 10, 25, 26}.

Dado que la fracción inspirada de oxígeno de los individuos con máscara reservorio mayor a 12 l / min puede variar entre el 80% y 100%, se decidió estimar la misma en 80% para el cálculo de la PaFi y/o SaFi de ingreso, a los fines de no sobreestimar la gravedad. La saturación de oxígeno se obtuvo mediante oximetría de pulso⁶.

La variable principal fue la proporción de pacientes con un resultado satisfactorio (destete de TNAFO).

El fracaso se definió como una combinación de la necesidad de intubación y/o la muerte durante el tratamiento con TNAFO.

Se definió respuesta a la TNAFO si alcanzaba parámetros de FR < 30/min y saturación $\geq 92\%$. También se evaluó si alcanzaba un IROX ≥ 5 y la utilización de músculos accesorios. En caso de falla, el paciente ingresaba en alerta ventilatorio y se evaluaba la necesidad de VMI.

El inicio de TNAFO se basó en el criterio del equipo clínico tratante según lineamientos de un protocolo de acción para la intensificación escalonada de la oxigenoterapia, y estaba contraindicada en pacientes con agotamiento o confusión.

Ante la falla de la TNAFO, la decisión de iniciar VMI se determinó en forma conjunta entre el equipo clínico tratante y el equipo de terapia intensiva, teniendo en cuenta el esfuerzo respiratorio, claudicación de los pacientes, aumento de la presión parcial de dióxido de carbono (PaCO₂) o alteración del estado mental, además de la saturación de oxígeno o la relación SaFi o PaFi.

Como política institucional, se prefirió la TNAFO a la VNI y se mantuvo el tiempo necesario según la mejoría posterior de los parámetros de oxigenación, ventilación y trabajo respiratorio.

El posicionamiento en decúbito prono despierto fue alentado en cada encuentro clínico y reforzado por personal de enfermería y kinesiología de acuerdo a un protocolo compartido.

Se registró la proporción de saturación de oxígeno a fracción de oxígeno inspirado (proporción SaFi) el día del inicio de la TNAFO. Se utilizó SaFi como sustituto de la presión parcial de oxígeno/fracción de oxígeno inspirado (relación PaFi), ya que se han correlacionado bien en los ensayos clínicos^{27, 28} y a fin de limitar las extracciones de gases en sangre arterial y de laboratorio durante la pandemia para minimizar la exposición del personal cuando fuera posible.

La gravedad de la enfermedad fue estimada por la puntuación secuencial de la evaluación de insuficiencia orgánica (*score* SOFA) y la escala de gravedad para neumonía adquirida en la comunidad (CURB65). Se incluyeron otros datos de laboratorio como ferritina, dímero D y proteína C reactiva (PCR). Se registraron intervenciones terapéuticas como el uso de esteroides, y otras terapias dirigidas contra el SARS-CoV-2 durante el período de estudio, como el uso de plasma convaleciente y suero equino.

La terapia de alto flujo calentado y humidificado se proporcionó exclusivamente dentro de salas de cuidado respiratorio designadas en los efectores de Clínica Médica (no UCI), mediante un ventilador Leistung^(MR) o Neumovent^(MR). El *seteo* del respirador se hizo en función de las características clínicas y los requerimientos de cada paciente.

Las salas eran de presión no negativa, contaban con ventilación y algunas con filtro recogedor de partículas de alta eficiencia (*High Efficiency Particle Arresting*).

Los pacientes usaron máscaras quirúrgicas y todo el personal recibió equipo de protección personal de alta eficacia (EPP), incluidas máscaras faciales, quirúrgicas y barbijos N95.

Las variables demográficas, clínicas (*score* SOFA y CURB65) y, si estaban disponibles, los biomarcadores in-

flamatorios (dímero D, ferritina y proteína C reactiva) se registraron al comienzo de la TNAFO. Los ajustes de TNAFO junto con la FR, uso de músculos accesorios y saturaciones de oxígeno periférico, se registraron a las 2 h y 6 h posteriores al inicio de TNAFO y cada 24 h.

Utilizando estas variables, se calculó la puntuación de ROX, validada para predecir el resultado de la TNAFO (relación de saturación de oxígeno/FiO₂ por frecuencia respiratoria) a las 2 y 6 h (IROX-6) del inicio de la TNAFO y cada 24h. Se optó por un punto de corte de ROX de 5 puntos, teniendo en cuenta que una puntuación mayor se asoció con un menor riesgo de intubación²⁹.

Para los pacientes intubados antes de las 2 h, se registraron las variables en el momento en que se tomó la decisión de que la TNAFO estaba fallando.

Los sujetos que fallaron en la TNAFO se dividieron en falla temprana de la TNAFO (≤ 48 horas de TNAFO antes de la intubación) y falla tardía (intubación después de 48 horas de TNAFO).

De interés secundario fue la supervivencia al alta hospitalaria (porcentaje de pacientes dados de alta con vida o transferidos a un centro de menor complejidad o de rehabilitación), porcentaje de altas y días de internación en los grupos con intubación y sin intubación. La fecha índice fue la de inicio de la TNAFO y la terminación se produjo al momento del destete, la intubación o la muerte.

Para el cálculo de los días de internación de cada grupo se tomó el día de inicio de TNAFO o VMI hasta el alta o la muerte de la sala de clínica o de UCI respectivamente.

Se determinó la distribución de las distintas variables mediante el test de Shapiro-Wilk. Según su distribución normal o anormal, se realizaron análisis estadísticos paramétricos y no paramétricos, respectivamente. En las variables de distribución normal, se utilizó media e intervalo de confianza del 95% (IC95%), mientras que, para aquellas con distribución anormal, se utilizó mediana y percentilos 25 y 75 (p25-75). Para el análisis de dos variables cualitativas, se utilizó la prueba de chi cuadrado; para variables de distribución normal, se utilizó la comparación de medias con el test T, mientras que para aquellas de distribución anormal, se utilizó el test U de Mann Whitney para la comparación de dos muestras independientes, y Kruskal Wallis para 3 muestras. Para el análisis de la supervivencia sobre los distintos grupos de tratamiento, se utilizó una curva de supervivencia de Kaplan Meier.

Resultados

Durante el período de estudio, se trataron con TNAFO 301 pacientes con NCOVID-19 e IRAG (170 correspondieron al HPN, 107 al Hospital Zapala y 24 al Hospital Chos Malal). Dos fueron excluidos debido al uso inicial de VNI. Cumplieron con los criterios de inclusión 299 pacientes. El 100% fue tratado con TNAFO en sala de cuidados no críticos (no UCI).

Los pacientes con TNAFO se dividieron en 3 grupos: 1) progresión a VMI (grupo de intubación), 2) apoyo continuo con TNAFO (grupo sin intubación) y 3) grupo con orden de no intubar por limitación de la conducta terapéutica o por decisión del paciente.

Este último grupo se definió de acuerdo a un protocolo institucional, que contempla expectativa de vida, comorbilidad, deseos del paciente y familia, entre otras variables.

En la Tabla 1 se describen las características de los 299 pacientes separados en los tres grupos.

Del total de pacientes (299), el 84.3% (252/299) tenían criterio de VMI. Se evitó la intubación en 40.1% (120/299). El 95% (114/120) fue dado de alta posteriormente del hospital.

De los 179 (59.8%) en los que la TNAFO fracasó, el 15.7% (47/299) no eran candidatos a la intubación y 44.1% (132/299) requirió VMI. Excluyendo aquellos que no eran candidatos a la VMI (47/299), la tasa de éxito de la TNAFO se elevó al 47.6% (120/252) (Fig. 1).

Los sujetos del grupo con orden de no intubar (47/299) fueron excluidos, porque dado que se priorizó el confort, la intubación y la VMI no se alinearon con sus objetivos de cuidado.

De estos 252 pacientes, el 84.1% (212) tenía comorbilidades, siendo la obesidad, la hipertensión arterial

y la diabetes las más comunes. Las características clínicas se muestran en la Tabla 2. Los pacientes del grupo intubación tenían más edad y mayor frecuencia de diabetes, y los del grupo no intubación tuvieron mayor porcentaje de obesidad, todas diferencias estadísticamente significativas. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a sexo, número de comorbilidades, frecuencia de hipertensión, EPOC/asma, cardiopatía isquémica, inmunosupresión, embarazo, tabaquismo, uso de plasma de convalecientes y suero equino.

Las proporciones de SaFi basales en los dos grupos fueron muy bajas (<160) en el 72.6% (183/252).

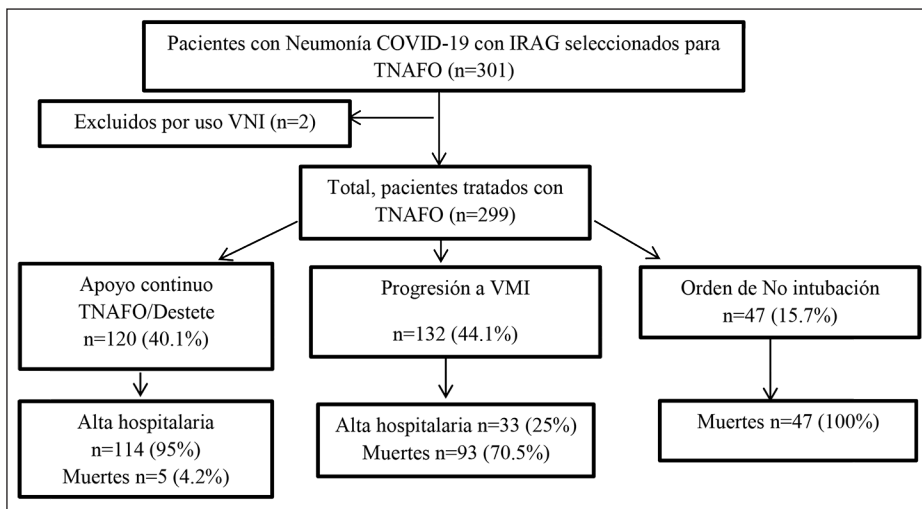
Todos recibieron esteroides (dexametasona o prednisolona a dosis equivalente) y trombotilaxis. Todos presentaron marcadores inflamatorios elevados (ferritina, PCR, dímero D). Las diferencias en las escalas de

TABLA 1.- Características de los 299 pacientes tratados con terapia nasal de alto flujo de oxígeno

	Grupo intubación VMI	Grupo sin intubación	Grupo orden de no intubar	p
% del total (n)	44.1% (132)	40.1% (120)	15.7% (47)	
Edad (mediana/p25-75)	65 (56-69)	60 (51-69)	77 (72-81)	< 0.05
Sexo Masc (n)	66.7% (88)	64% (77)	68% (32)	
SOFA ingreso (mediana/p25-75)	4 (3-4)	3 (2-3)	4 (3-5)	< 0.05
CURB65 ingreso (mediana/p25-75)	2 (1-2)	1 (1-2)	2 (1-3)	< 0.05
Promedio días de TNAFO	1 (1-2)	5 (3-6)	2 (1-3)	< 0.05

p25-75: percentiles 25 y 75; VMI: ventilación mecánica invasiva, SOFA: sepsis related organ failure assessment, CURB65: pneumonia severity score; TNAFO: terapia nasal de alto flujo de oxígeno

Fig. 1.- Resultados de la utilización de terapia nasal de alto flujo de oxígeno en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda grave por neumonía COVID-19.



IRAG: insuficiencia respiratoria aguda grave; TNAFO: terapia nasal de alto flujo de oxígeno; VNI: ventilación mecánica no invasiva; VMI: ventilación mecánica invasiva

gravedad respiratoria y marcadores de inflamación se muestran en la Tabla 3.

El 80.3% (106/132) de los pacientes fueron ventilados dentro de las primeras 48 h de inicio de la TNAFO, lo que habla que no hubo retraso en el inicio de la VMI.

Los pacientes con un IROX-6 ≥ 5 tuvieron menor riesgo de intubación con el uso de la TNAFO (IROX-6 ≥ 5 98/169 vs. < 5 22/83; OR 0.26 [IC 95% 0.15-0.46] p < 0.0001).

Al momento del cierre del análisis, 6/132 (4.5%) pacientes continuaban en la UCI y 1/120 (0.8%) en sala general.

La MIH de los que recibieron TNAFO con IRAG fue de 48.5% (145/299), 70.45% (93/132) en los que requirieron VMI, 4.2% (5/120) falleció post destete exitoso por complicaciones intrahospitalarias. (1 paciente falleció post-destete a las 24 h, 3 fallecieron a las 72 h post-destete y 1 falleció al 6to día post-destete). En el grupo con orden de no intubar falleció el 100% (47/47).

El 77% (102/132) de los pacientes que fueron intubados recibió 5 o más días de VMI. La mediana de supervivencia en los que usaron TNAFO fue de 30 días y de 17 en los que pasaron a VMI. La Figura 2 muestra la distribución de la supervivencia en el tiempo entre el grupo sin intubación en comparación con el grupo de intubación (Log Rank 27.94, p 0.00).

No hubo diferencias significativas en la mortalidad al ingresar a VMI ante la falla temprana o tardía de la TNAFO

(VMI ≤ 48 h 73/106 vs. > 48 h 20/26; OR 0.66 [IC 95% 0.24-1.81] p 0.42).

Al momento del cierre de este estudio (26/03/21), la supervivencia global hasta el alta hospitalaria para los pacientes tratados con TNAFO fue del 95% (114/120). Mientras que la de los que fracasaron con TNAFO y pasaron a VMI fue del 25% (33/132).

Los días de internación en el grupo intubación fueron 14 (p25-75 9-23.5) vs. 9 (6-13) en el grupo sin intubación (p < 0.05).

Discusión

En este estudio observacional multicéntrico, encontramos que el uso de la TNAFO para proporcionar apoyo respiratorio a pacientes con NCOVID-19 con IRAG, logró una disminución importante en la entrada a VMI y en la supervivencia global. Este soporte respiratorio se llevó a cabo en hospitales de complejidad media y alta, en salas de cuidados respiratorios no intensivos, por parte de equipos de atención multidisciplinarios, sin capacitación en cuidados intensivos.

Uno de los motivos por los que la utilización de la TNAFO fue discutida al principio de la pandemia, fue por un posible riesgo aumentado de contagio en el personal de salud, debido a una mayor generación de aerosoles⁸⁻¹¹.

TABLA 2.– Características clínicas entre los grupos con intubación y sin intubación

	Intubación (n = 132)	No intubación (n = 120)	p
Edad (años/p25-75)	65 (56-69)	60 (51-75)	< 0.05
Obesidad	55 (41.7%)	70 (58.3%)	< 0.05
Diabetes	49 (37.1%)	29 (24.2%)	< 0.05

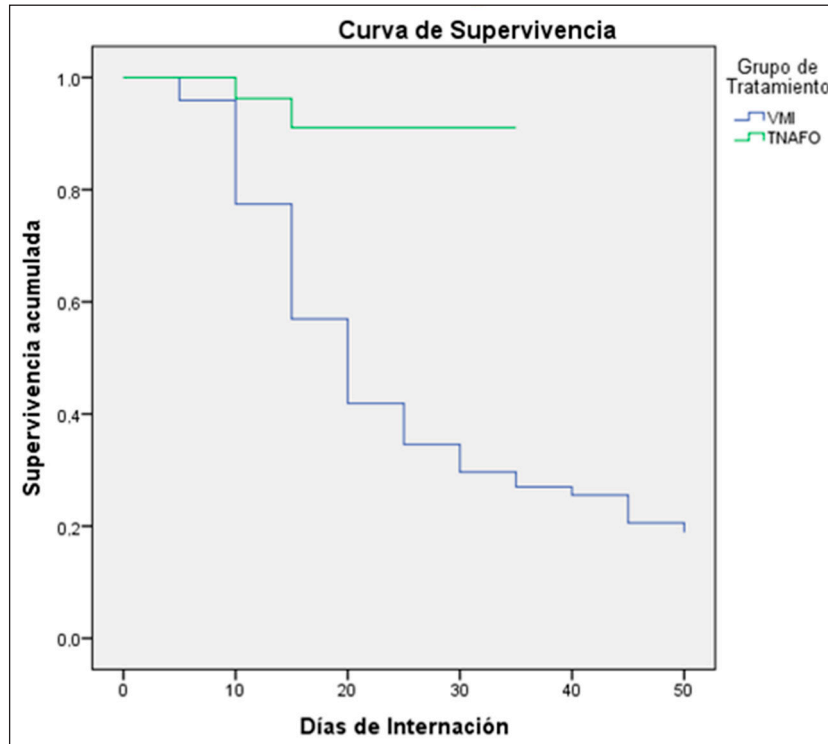
p25-75: percentiles 25 y 75

TABLA 3.– Indicadores de gravedad respiratorios y de laboratorio

	Intubación (n = 132)	No intubación (n = 120)	p
SOFA (mediana/p25-75)	4 (3-4)	3 (2-3)	< 0.05
CURB65 (mediana/p25-75)	2 (1-2)	1 (1-2)	< 0.05
SaFi inicial <160	100 (83.3%)	83 (62.9%)	< 0.05
IROX-6 ≥5 (n = 169)	71 (42%)	98 (58%)	< 0.05
Ferritina (ng / ml) mediana /p25-75	1351 ng/ml (862-1500) n = 76	1298 ng/ml (958-1500) n = 45	< 0.05
PCR (mg /dl) media /p25-75	9.8 mg/dl (0.9-4.6) n = 105	8.2mg/dl (3.2-11.7) n = 75	< 0.05
Dímero D (ng /ml) mediana/ p25-75	1.8 ng/ml (0.9-4.6) n = 102	1.1 ng/ml (0.4-2.1) n = 69	< 0.05

p25-75: percentiles 25 y 75; SOFA: sepsis related organ failure assessment; CURB65: pneumonia severity score, PCR: proteína C reactiva, SaFi: relación saturación de oxígeno fracción inspirada de oxígeno

Fig. 2.– Comparación de la supervivencia entre los grupos de intubación con los sin intubación, en los pacientes tratados con terapia nasal de alto flujo



VMI: ventilación mecánica invasiva; TNAFO: terapia nasal alto flujo de oxígeno

Si bien el EPP adecuado es obligatorio para todos los trabajadores de la salud que atienden a pacientes con TNAFO, la evidencia actual sugiere que el riesgo de transmisión aérea no es mayor que el uso de oxígeno por máscara^{30, 31}, siendo el uso del barbijo quirúrgico en los pacientes y el EPP adecuado lo más importante en la mitigación de riesgos^{6, 24, 32-34}. En nuestro caso, no evaluamos el riesgo de infección por COVID-19 en los profesionales sanitarios que atendieron a estos pacientes.

Respecto a la efectividad de la TNAFO, una serie de estudios recientes muestran que se puede lograr una reducción significativa de la entrada en respirador^{7, 19-24, 35}, datos que son consistentes con nuestra muestra. En nuestro país, Vega y col.⁶ lograron una disminución de la proporción de pacientes ventilados del 60% solo con TNAFO, llegando al 89% con la implementación de otras terapias no invasivas.

En nuestra cohorte más de la mitad requirió intubación. Si se hubieran seguido las recomendaciones de intubación y VMI precoz todos hubieran sido intubados^{2, 5, 6, 10, 25, 26}. Mientras que, en otros estudios, en pacientes similares, la tasa de intubación, sin utilizar TNAFO, se ha informado entre el 70% y el 90%^{2, 36}.

La mortalidad en los que requieren VMI por NCOVID-19 alcanza el 80%, según distintas series^{1-4, 37}, similar a la hallada en nuestro estudio (70%), en donde la mayoría de los pacientes que pasaron a VMI tuvieron una mayor frecuencia de factores pronósticos desfavorables (como mayor edad, diabetes, SaFi, SOFA, etc.).

Por el contrario, aquellos sin intubación, tuvieron una mayor supervivencia y porcentaje de alta hospitalaria, en comparación con los que progresaron a la intubación.

Algunos estudios y sociedades científicas han señalado que el retraso en la entrada a la VMI, puede afectar la supervivencia de los pacientes con NCOVID-19^{8, 38-40}, pero en nuestro estudio no observamos diferencias en la mortalidad entre los que requirieron intubación antes o después de las 48 h de uso de TNAFO. Este resultado es similar al estudio publicado por Chandel A y col²¹ en donde la duración de la TNAFO no diferencia a los pacientes con peores resultados clínicos.

Al igual que varios estudios, tanto en pacientes con o sin COVID-19, observamos que un índice ROX6 ≥ 5 después del inicio de la TNAFO tuvo una fuerte asociación con la buena evolución^{21, 24, 29, 41}. Además de su valor pronóstico, es un índice que ayuda al equipo asistencial a

la evaluación permanente del paciente, orientando sobre la posible evolución, favorable o no.

Destacamos que nuestros pacientes recibieron el tratamiento con TNAFO en un entorno de sala de cuidados no críticos, atendido por un equipo de médicos clínicos, kinesiólogos y enfermeros. Este equipo multidisciplinario recibió una instrucción rápida de la terapéutica, lo que demuestra la viabilidad de la TNAFO fuera de la UCI. Este potencial tiene importantes implicaciones en entornos donde el acceso a la infraestructura y/o la experiencia de la atención de la UCI es limitado, y en el traslado de pacientes clínicamente inestables a un centro con una UCI, lo cual es potencialmente peligroso e indeseable. La TNAFO puede considerarse como un modo apropiado de soporte respiratorio.

Sin embargo, el grado en que la TNAFO puede ampliarse como tratamiento para un gran número de pacientes con IRAG, dependerá en gran medida de la capacidad local de oxígeno, la infraestructura de suministro dentro de los hospitales y la solidez de la cadena de suministro.

Este estudio tiene varias limitaciones. Se trata de un estudio retrospectivo que fue realizado en el contexto de la atención sanitaria habitual, con los posibles sesgos asociados. Nuestros datos sobre obesidad no son precisos, dado que se obtuvieron en forma subjetiva y no a través del índice de masa corporal. No informamos sobre el pH arterial o la presión parcial de dióxido de carbono (PaCO_2), ya que muchos pacientes no tenían mediciones de gases en sangre arterial basales o de seguimiento antes del inicio de la TNAFO, además nuestros datos sobre los biomarcadores estaban incompletos. Sin embargo, este estudio se basó en acciones prácticas, en el que el muestreo de sangre fue impulsado clínicamente en lugar de protocolizado.

Por otro lado, el carácter multicéntrico, realizado en hospitales generales, el tamaño de muestra relativamente grande, con resultados obtenidos durante un tiempo relativamente corto, y la estandarización del uso de corticoides, son puntos fuertes de esta investigación.

Las instituciones de todo el mundo se han mostrado escépticas sobre el uso de TNAFO en pacientes con NCOVID-19. Sin embargo, basándonos en nuestros hallazgos, concluimos que la TNAFO tiene un papel en estos pacientes. Su uso es factible, pudiéndose administrar en un entorno de atención no crítica.

El uso de TNAFO podría reducir las tasas de intubación y tendría el potencial de reducir la mortalidad y morbilidad asociadas con ella. Por el contrario, la mortalidad en pacientes en los que falla la TNAFO, es alta.

Agradecimientos: Agradecemos a nuestros pacientes y al personal de salud implicado en la atención de los pacientes con COVID-19. Al Dr. Guillermo Montiel (UsoVNI, Hospital General de Agudos Juan A. Fernández) por la capacitación y colaboración permanente, a los Drs. Andrea Etchaury, Juan Polverini (Ministerio de Salud de la provincia de Neuquén) y

Roman Andres (Hospital Dr. Eduardo Castro Rendón) por escuchar y apoyar nuestra propuesta, a los Servicios de Terapia Intensiva de Adultos, Terapia Intensiva Pediátrica y Kinesiología del Htal Dr. Eduardo Castro Rendón por la capacitación brindada, a la Dra. Nerina Lescura (Htal Dr. Eduardo Castro Rendón) y Florencia Olivarez por su ayuda en el desarrollo de la base de datos.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020; 323: 2052-9.
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020, 323: 1574-81.
- Chang R, Elhousseiny KM, Yeh YC, Sun WZ. COVID-19 ICU and mechanical ventilation patient characteristics and outcomes-A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021; 16: e0246318.
- Wunsch H. Mechanical ventilation in COVID-19: Interpreting the current epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202:1-4.
- Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA* 2020; 323: 2329-30.
- Vega ML, Montiel G, Colaianni N, et al. Resultados preliminares de una unidad de soporte ventilatorio no invasivo en SARS-COV-2 [Preliminary results of a non-invasive ventilatory support unit in SARS-COVID-2]. *Medicina (B Aires)* 2020; 80 (Suppl 6): 1-8.
- Calligaro GL, 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. *E Clinical Medicine* 2020; 28: 100570.
- Raouf S, Nava S, Carpati C, Hill NS. High-flow, noninvasive ventilation and awake (Nonintubation) proning in patients with coronavirus disease 2019 with respiratory failure. *Chest* 2020; 158: 1992-02.
- Agarwal A, Basmaji J, Muttalib F, et al. High-flow nasal cannula for acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19: systematic reviews of effectiveness and its risks of aerosolization, dispersion, and infection transmission. *Can J Anaesth* 2020; 67: 1217-48.
- Sociedad Argentina de Terapia Intensiva SATI. Soporte no invasivo en la falla respiratoria aguda hipoxémica asociada a infección por COVID-19. Comité de Neumología Crítica. Capítulo de Kinesiología Intensivista. En: <https://www.sati.org.ar/index.php/novedades-coronavirus>; consultado agosto 2020.
- Ñamendys-Silva SA. Respiratory support for patients with COVID-19 infection. *Lancet Respir Med* 2020; 8: e18.
- Mauri T, Wang YM, Dalla Corte F, Corcione N, Spinelli E, Pesenti A. Nasal high flow: physiology, efficacy and safety in the acute care setting, a narrative review. *Open Access Emerg Med* 2019; 11: 109-20.
- Nishimura M. High-flow nasal cannula oxygen therapy in adults. *J Intensive Care* 2015; 3:15.
- Rochweg B, Granton D, Wang DX, et al. High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2019; 45: 563-72.

15. Ni YN, Luo J, Yu H, Liu D, Liang BM, Liang ZA. The effect of high-flow nasal cannula in reducing the mortality and the rate of endotracheal intubation when used before mechanical ventilation compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation. A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2018; 36: 226-33.
16. Rello J, Pérez M, Roca O, et al. 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.
17. Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015; 372: 2185-96.
18. Corley A, Rickard CM, Aitken LM, et al. High-flow nasal cannulae for respiratory support in adult intensive care patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 5: CD010172.
19. 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: e000650.
20. Hu M, Zhou Q, Zheng R, et al. Application of high-flow nasal cannula in hypoxemic patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med* 2020; 20: 324.
21. Chandel A, Patolia S, Brown AW, et al. High-flow nasal cannula therapy in COVID-19: Using the ROX Index to predict success. *Respir Care* 2021; 66: 909-19.
22. Mellado-Artigas R, Ferreyro BL, Angriman F, et al. High-flow nasal oxygen in patients with COVID-19-associated acute respiratory failure. *Crit Care* 2021; 25:58.
23. Mellado-Artigas R, Mujica LE, Ruiz ML, et al. Predictors of failure with high-flow nasal oxygen therapy in COVID-19 patients with acute respiratory failure: a multicenter observational study. *J Intensive Care* 2021; 9: 23.
24. Bonnet N, Martin O, Boubaya M, et al. High flow nasal oxygen therapy to avoid invasive mechanical ventilation in SARS-CoV-2 pneumonia: a retrospective study. *Ann Intensive Care* 2021; 11: 37.
25. Ministerio de Salud Nación Argentina. Recomendaciones para el equipo de salud. Tratamiento de sostén. 2020. En: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus/tratamiento-sosten>; consultado agosto 2020.
26. Bezzi M, Fredes S, Tiribelli N, et al. Guía de manejo de pacientes adultos críticos para kinesiología intensivista en COVID-19. Capítulo de Kinesiología Intensivista. *RATI* 2020; Suplemento 1: 27-38.
27. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of the SpO₂/FIO₂ ratio and the PaO₂/FIO₂ ratio in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest* 2007; 132: 410-7.
28. Mouret HUEG, Mendoza RM, López GA, et al. Comparison of Berlin vs. Kigali criteria for diagnosis of the acute respiratory insufficiency syndrome. *Med Crit* 2019; 33: 221-32.
29. Roca O, Caralt B, Messika J, et al. An index combining respiratory rate and oxygenation to predict outcome of nasal high-flow therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 1368-76.
30. Li J, Fink JB, Ehrmann S. High-flow nasal cannula for COVID-19 patients: low risk of bio-aerosol dispersion. *Eur Respir J* 2020; 55: 2000892.
31. Kotoda M, Hishiyama S, Mitsui K, et al. Assessment of the potential for pathogen dispersal during high-flow nasal therapy. *J Hosp Infect* 2020; 104: 534-7.
32. Westafer LM, Soares WE 3rd, Salvador D, Medarametla V, Schoenfeld EM. No evidence of increasing COVID-19 in health care workers after implementation of high flow nasal cannula: A safety evaluation. *Am J Emerg Med* 2021; 39: 158-61.
33. Leonard S, Strasser W, Whittle JS, et al. Reducing aerosol dispersion by high flow therapy in COVID-19: High resolution computational fluid dynamics simulations of particle behavior during high velocity nasal insufflation with a simple surgical mask. *J Am Coll Emerg Physicians Open* 2020; 1: 578-91.
34. Miller DC, Beamer P, Billheimer D, et al. Aerosol risk with noninvasive respiratory support in patients with COVID-19. *J Am Coll Emerg Physicians Open* 2020; 1: 521-6.
35. 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: 1039-42.
36. 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: 475-81.
37. Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, et al. Characterisation of the first 250,000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 407-18.
38. Guan L, Zhou L, Le Grange JM, Zheng Z, Chen R. Non-invasive ventilation in the treatment of early hypoxemic respiratory failure caused by COVID-19: considering nasal CPAP as the first choice. *Crit Care* 2020; 24: 333.
39. Wang K, Zhao W, Li J, Shu W, Duan 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.
40. Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H. Clinical characteristics of patients who died of coronavirus disease 2019 in China. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e205619.
41. Zucman N, Mullaert J, Roux D, Roca O, Ricard JD, Contributors. Prediction of outcome of nasal high flow use during COVID-19-related acute hypoxemic respiratory failure. *Intensive Care Med* 2020; 46: 1924-6.