

Neumología, cuidado crítico, medicina interna,
infectología.

Artículo original

Oxigenoterapia con cánula de alto flujo en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda por COVID-19: estudio de cohorte retrospectivo en Hospital Nacional Universitario, Bogotá, Colombia, 2020-2021

Oxygen therapy with high flow cannula in patients with acute respiratory failure due to COVID-19: retrospective cohort study in a national university hospital, bogotá, colombia, 2020-2021

Jairo Alberto Morantes-Caballero¹ ; Jorge Alberto Cortés-Luna² ; July Vianneth Torres-González³ ; Alba del Pilar Rodríguez-Cortés⁴ ; Laura Catalina Sánchez-Fandiño⁵ 

¹ Médico internista. Especialista en epidemiología. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia. Correo electrónico: jamorantesc@unal.edu.co

² Médico infectólogo. Magíster en epidemiología. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

³ Médico neumólogo. Especialista en epidemiología. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

⁴ Médico. Residente de primer año de medicina interna. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

⁵ Médico internista. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

Fecha de recibido: 28 de octubre de 2023 - Fecha de aceptado: 17 de enero de 2024

ISSN: 0121-0319 | eISSN: 1794-5240



Resumen

Introducción: el soporte ventilatorio es considerado primordial para la insuficiencia respiratoria aguda. Comprender la relación entre el uso del alto flujo y el resultado en pacientes con enfermedad por COVID-19 es relevante ya que ha surgido como alternativa a la intubación orotraqueal. **Objetivo:** determinar el efecto de la cánula nasal de alto flujo en la estancia hospitalaria y la mortalidad de pacientes con infección por SARS-CoV-2 y falla respiratoria hipoxémica durante los años 2020 y 2021 en un hospital universitario nacional. **Metodología:** estudio de cohorte retrospectivo entre marzo 2020 y febrero 2021, de pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2 y falla ventilatoria. Se evaluó la cánula nasal de alto flujo comparado con ventilación mediante intubación orotraqueal utilizando un puntaje de propensión para estancia, mortalidad y desenlaces secundarios (Infección torrente sanguíneo, insuficiencia renal aguda, entre otros). Finalmente se evaluó mortalidad a 30 días y egreso con vida mediante modelo Poisson. **Resultados:** se analizaron 160 pacientes (40 con cánula y 120 con intubación orotraqueal), siendo hombres 66,9 % y edad promedio 63,8 años. Fallecieron 81 pacientes (50,6 %) en los primeros 30 días de hospitalización. Después de ajuste, no se encontró asociación con mortalidad (RTIa 1,13, IC 95 %: 0,93-1,38), pero sí con menor estancia hospitalaria, frecuencia de intubación orotraqueal e insuficiencia renal aguda. **Conclusión:** el grupo de pacientes que recibió cánula nasal de alto flujo mostró una menor frecuencia de ventilación mecánica invasiva, estancia hospitalaria e insuficiencia renal aguda no descrita previamente, aunque no se encontró reducción en mortalidad.

Palabras clave: COVID-19. SARS-CoV-2. Neumonía Viral. Insuficiencia Respiratoria. Cánula Nasal de Alto Flujo. Intubación Intratraqueal.

¿Cómo citar este artículo? Morantes-Caballero JA, Cortés-Luna JA, Torres-González JV, Rodríguez-Cortés AP, Sánchez-Fandiño LC. Oxigenoterapia con cánula de alto flujo en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda por covid-19: estudio de cohorte retrospectivo en Hospital Nacional Universitario, Bogotá, Colombia, 2020-2021. MÉD.UIS. 2024;37(1): 41-52. DOI: <https://doi.org/10.18273/revmed.v37n1-2024004>

Abstract

Background: ventilatory support is considered first line for the treatment of acute respiratory failure. Better understanding the relationship between the use of high flow and outcome in patients with COVID-19 is relevant as it has emerged as an alternative to orotracheal intubation. **Objective:** to determine the effect of high-flow nasal cannula on hospital stay and mortality of patients with SARS-CoV-2 infection and hypoxemic respiratory failure during the years 2020 and 2021 in a national university hospital. **Methods:** retrospective cohort study was carried out between March 2020 and February 2021, of patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia and ventilatory failure. The High Flow Nasal Cannula was evaluated compared to conventional mechanical ventilation. Propensity score was used for stay, mortality and secondary outcomes (bloodstream infection, acute renal failure, among others). Finally, 30-day mortality and live discharge were evaluated using the Poisson model. **Results:** 160 patients were analyzed (40 with Cannula and 120 with Orotracheal Intubation), 66,9 % being men and average age 63,8 years. 81 patients (50,6 %) died in the first 30 days of hospitalization. After adjustment, no association was found with mortality (RaR 1,13, 95 % CI: 0,93-1,38), but with shorter stay, frequency of Orotracheal Intubation and acute kidney injury. **Conclusion:** The group of patients who received a high-flow nasal cannula showed a lower frequency of invasive mechanical ventilation, hospital stay and acute kidney injury not previously described, although no reduction in mortality was found.

Keywords: COVID-19. SARS-CoV-2. Pneumonia, Viral. Respiratory insufficiency. High Flow Nasal Cannula. Intubation, Intratracheal.

Introducción

La infección por COVID-19 es una enfermedad respiratoria aguda ocasionada por el Virus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS-CoV-2), declarada pandemia mundial el 11 de marzo de 2020¹. Para el año 2023, la OMS reportó fallecimientos de aproximadamente 22 personas por 100 000 habitantes para todos los grupos de edad, siendo de un 40 % en los adultos mayores de 85 años a pesar de representar <2 % de la población^{2,3}. En Colombia, para el año 2023, la letalidad reportada por parte del Instituto Nacional de Salud fue de 2,24 %⁴. Las manifestaciones graves que demandan hospitalización y cuidados críticos incluyen la neumonía, hipoxemia, Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA), sepsis y shock séptico, miocardiopatía, eventos tromboembólicos, arritmia e insuficiencia renal aguda generando una mortalidad hospitalaria del 28 % en adultos ingresados en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con COVID-19 grave, siendo la disnea el síntoma predominante^{5,6}. El SDRA y la sepsis fueron reportados en el 100 % de los pacientes fallecidos con COVID-19 confirmado⁷. Otras complicaciones reportadas incluyen la coagulopatía, COVID prolongado, complicaciones neurológicas, Síndrome Inflamatorio Multisistémico (MIS) y entre otras (síndrome post-cuidados intensivos, eventos respiratorios y cardiovasculares, trastornos renales y endocrinos)⁸.

Por lo anterior, como parte importante del tratamiento se encuentran medidas para mejorar el aporte de oxígeno y el soporte ventilatorio. Las estrategias de ventilación son un componente vital para prevenir la lesión pulmonar secundaria

y mejorar los resultados de los pacientes⁹. En este soporte se incluyen múltiples estrategias como la utilización de volúmenes corriente bajos, presiones de meseta bajas para minimizar el barotrauma, ajuste de la Fracción Inspirada de Oxígeno (FIO₂) para prevenir lesiones relacionadas con radicales libres, optimización de la Presión Positiva al Final de la Espiración (PEEP) para mantener o mejorar el reclutamiento pulmonar y la utilización de ventilación en decúbito prono que disminuye la morbilidad y mortalidad⁹. Este soporte se puede realizar mediante Mecanismos No Invasivos (VMNI, Ventilación Mecánica No Invasiva) o Invasivos (VMI, Ventilación Mecánica Invasiva). La VMI se refiere al soporte ventilatorio mediante acceso a la tráquea a través de traqueotomía o tubos endotraqueales, y representa el motivo más común de ingreso en la UCI¹⁰. Sin embargo, ésta ha reportado mortalidad de 45 % - 56 % en adultos con SDRA y Neumonía por COVID-19⁶. Por otro lado, la VMNI se refiere a la provisión de asistencia respiratoria mediante una interfaz externa (mascarilla nasal, facial total o completa, entre otros) sin intubación traqueal directa.

De esta forma, se pretende evitar algunas de las complicaciones inherentes a la ventilación invasiva, como la necesidad de sedación con riesgos de inestabilidad hemodinámica y riesgo posterior de delirio, infección nosocomial, etc¹¹. Otra estrategia incluye la posición en decúbito prono del paciente despierto, la cual se ha asociado con una mejor oxigenación en estudios observacionales de pacientes no intubados con síndrome de dificultad respiratoria aguda y, más recientemente, en pacientes con COVID-19 grave¹².

Dentro de las estrategias no invasivas, se encuentra la suplencia de oxígeno mediante una cánula nasal tradicional, sin embargo, esta sólo puede proporcionar eficazmente entre 4 y 6 litros por minuto de oxígeno suplementario aportando una FiO_2 variable. Por encima de este flujo, se produce irritación de la mucosa nasal con secado de los conductos y, por lo tanto, existe un mayor potencial de sangrado con el uso prolongado¹³. La terapia con Cánula Nasal de Alto Flujo (CNAF) es un sistema de suministro de oxígeno que puede administrar hasta un 100 % de oxígeno humidificado y calentado a un caudal de hasta 60 litros por minuto sin estas dificultades¹⁴.

En el contexto del COVID-19, desde el inicio de la pandemia, el plan de manejo se ha fundamentado en las mismas recomendaciones para el manejo del SDRA^{15, 16, 17}. La falta de estudios clínicos con evidencia que lo respalde y la incertidumbre alrededor de los riesgos de transmisibilidad del virus con estrategias no invasivas favorecieron el uso de la ventilación mecánica invasiva con sus riesgos inherentes¹⁸. Antes del comienzo de la pandemia, la evidencia relacionada con alternativas a la ventilación mecánica se basaba en datos anecdóticos de casos exitosos, ya que existían pocos estudios de gran envergadura que proporcionaran información sólida y concluyente sobre el uso de medidas menos invasivas^{19, 20, 21}.

La CNAF es una medida con evidencia en distintas poblaciones como en neonatología y pediatría, que parece mostrar beneficios en casos específicos de hipoxemia²², además en individuos con sistema inmunológico comprometido que presentan neumonía y como parte del protocolo de extubación programada, en casos de pacientes postquirúrgicos con indicación de broncoscopia, en casos de Tromboembolia Pulmonar (TEP) o como opción en el cuidado paliativo^{23, 24}.

Debido al estado de pandemia, se ha observado un incremento en la mortalidad de pacientes que presentan neumonía grave acompañada de hipoxemia²⁵, siendo las opciones de manejo direccionadas a prevenir la progresión de la enfermedad²⁶. No obstante, en la infección por el SARS-CoV-2, se ha identificado una baja correlación entre el nivel de hipoxemia y los signos tradicionales de dificultad respiratoria, un fenómeno reconocido como “hipoxemia feliz”^{27, 28}, abriendo posibilidades a terapias intermedias. La CNAF se presenta como

una opción viable para pacientes que experimentan hipoxemia severa en este escenario, ya que mejora el aclaramiento mucociliar, genera presión positiva a la vía aérea y disminuye así el espacio muerto pulmonar, facilitando la rehabilitación. Las ventajas propuestas son reducción del uso de recurso hospitalario y un menor tiempo de estancia hospitalaria²⁹.

Actualmente, el Instituto Nacional de Salud (NIH por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos (EE. UU.)³⁰ y la Asociación Colombiana de Infectología (ACIN) recomiendan la CNAF como terapia inicial para adultos con COVID-19 e insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda con trastorno de oxigenación moderado a severo, definido como una Presión Parcial de Oxígeno (PaO_2) menor o igual a 60 mmHg que no responde al uso de VMNI³¹. Sin embargo, su uso ha sido controversial, ya que se han generado cuestionamientos sobre la eficacia de la CNAF en casos de insuficiencia respiratoria hipoxemia asociada con COVID-19, así como preocupaciones en relación con la posible aerosolización de microgotas respiratorias³². Distintos estudios se han realizado con resultados diferentes sin registro en población colombiana^{33, 34, 35, 36, 37}.

El objetivo del estudio fue determinar el efecto de la cánula nasal de alto flujo en la estancia hospitalaria y la mortalidad de pacientes con infección por SARS-CoV-2 y falla respiratoria hipoxémica durante los años 2020 y 2021 en un hospital universitario nacional.

Materiales y métodos

Escenario

El estudio observacional analítico de cohortes retrospectivo fue realizado durante los meses de marzo 2020 y febrero 2021 en el Hospital Universitario Nacional de Colombia ubicado en la ciudad de Bogotá, el cual atiende pacientes de alta complejidad remitidos de varias ciudades del país. Se llevó a cabo un análisis de una cohorte retrospectiva compuesta por mujeres y hombres mayores de 18 años, quienes fueron hospitalizados con infección confirmada por SARS-CoV-2 y presentaron insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica. Los criterios de inclusión propuestos fueron tener confirmación de infección por SARS-CoV-2 mediante detección por prueba de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) y tener una saturación al aire ambiente menor a 90 %, con un trastorno de oxigenación moderado a severo,

definido como una PaO₂ menor o igual a 60 mmHg. Se excluyeron pacientes con falla respiratoria hipercapnia (pCO₂ >45 mmHg), pacientes con exacerbación de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), edema pulmonar cardiogénico, acidosis metabólica (pH arterial <7,1), embarazo, insuficiencia renal crónica en terapia de reemplazo renal, deterioro del estado de conciencia, sospecha de hemorragia gastrointestinal, o tener alguna de las siguientes: fractura pélvica, vertebral o torácica, tubo de toracostomía, arritmia que comprometa la vida, inestabilidad espinal, trauma menor o mayor con o sin fracturas o ascitis no drenada. La investigación recibió la aprobación del Comité de Ética en Investigación Institucional (CEI-2020-08-05, del 26 de noviembre de 2020), y se otorgó una excepción para el consentimiento informado, considerando la naturaleza retrospectiva de la recopilación de datos. La base de datos se gestionó de manera anónima y se aseguró la confidencialidad de la información.

Recolección de datos

Después de la aprobación del protocolo de estudio, se llevó a cabo la identificación de pacientes hospitalizados con sospecha o diagnóstico de Infección por SARS-CoV-2 según el CIE-10: U071-U072. Se examinaron exhaustivamente las historias clínicas, y se eligieron aquellos casos confirmados de infección por SARS-CoV-2 que estaban designados para el uso de CNAF mediante una búsqueda en el sistema. También, se seleccionaron casos no expuestos, es decir, pacientes que requirieron Intubación Orotraqueal (IOT), emparejados por sexo, grupo etario y fecha. Una vez identificados, los datos pertinentes fueron registrados en el formulario de recolección de Research Electronic Data Capture (REDCap).

Los datos de la investigación se recopilaron y gestionaron mediante las herramientas de captura electrónica de datos REDCap, utilizada por el Hospital Universitario Nacional de Colombia. REDCap es una plataforma de software segura basada en web diseñada para respaldar la captura de datos en estudios de investigación.

Todas las variables relacionadas con cada paciente, que abarcaban datos clínicos, demográficos y resultados, fueron registradas en las bases de datos REDCap de manera retrospectiva. Después de seleccionar a los pacientes que se incluirían en el

registro, se llevó a cabo una revisión de las historias clínicas electrónicas para obtener la información correspondiente a las variables.

Exposición

La exposición considerada fue el inicio del soporte ventilatorio mediante el uso de CNAF (Airvo 2, Fisher & Paykel Healthcare Limited, España), contando con un total de 6 equipos disponibles durante la ejecución del estudio. La decisión de utilizar CNAF fue determinada por la disponibilidad de equipos en el momento en que el paciente necesitaba apoyo ventilatorio y por el médico especialista. Se estableció como grupo de control a aquellos pacientes que contaban con apoyo ventilatorio mediante IOT. Con el fin de mitigar el sesgo derivado de posibles cambios en la gestión a lo largo de distintos momentos de la pandemia, se definió la selección de 3 pacientes de control por cada paciente tratado con CNAF. Estos pacientes de control debían haber sido admitidos en un período de 10 días antes o después de la fecha de ingreso del paciente tratado con CNAF.

Desenlaces

El resultado principal definido fue la mortalidad por cualquier causa durante los primeros 30 días desde la admisión. Entre los objetivos secundarios se incluyeron la duración de la estancia hospitalaria hasta los 30 días y la necesidad de ventilación mecánica invasiva durante el mismo período. Otros resultados secundarios abarcaron la frecuencia de TEP, la identificación de choque o sepsis, la aparición de insuficiencia renal aguda, la Neumonía Asociada a la Ventilación (NAV) y la Infección del Torrente Sanguíneo (ITS).

Definiciones y covariables

La información de los pacientes hospitalizados en UCI y en estancia general con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 fue incluida en el estudio. Se consideraron como covariables y factores de confusión el sexo, la edad, el estado clínico, PaO₂, Índice de Rox (IROX), saturación arterial de oxígeno (SaO₂), la escala de disnea de BORG, FiO₂, diabetes mellitus tipo 2, la frecuencia respiratoria a la admisión, hipertensión arterial, cáncer activo o previo, EPOC, exfumador, fumador activo, insuficiencia cardíaca, Insuficiencia Renal Crónica (IRC), exposición al humo de leña y presencia de biomasa. La ITS se definió como la

presencia de uno o más hemocultivos positivos junto con signos de infección sistémica, como hipotensión, escalofríos y/o fiebre; La NAV se definió como una neumonía adquirida en el hospital que se manifiesta después de más de 48 horas de ventilación mecánica; y la insuficiencia renal aguda se definió según los criterios establecidos por KDIGO (The 2012 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury (AKI)), que incluyen un aumento en la creatinina sérica de $\geq 0,3$ mg/dL en un período de 48 horas, o un incremento de $\geq 1,5$ veces al valor inicial, conocido o presumido que ocurrió en los siete días anteriores. También se consideró insuficiencia renal aguda si el volumen de orina era inferior a 0,5 ml/kg/h durante un lapso de seis horas.

Análisis Estadístico:

El cálculo del tamaño de la muestra se realizó considerando un poder del 80 % y un nivel de confianza del 95 %. Se supuso una reducción de riesgo del uso de CNAF del 60 %, con una relación de 1:3 entre el grupo de intervención (CNAF) y el grupo de control (IOT). Se estimó una pérdida del 20%, lo que resultó en un tamaño de muestra mínimo de 30 pacientes en el grupo de intervención y 90 pacientes en el grupo de control.

El análisis univariado consistió en presentar las variables continuas según su distribución, utilizando medidas de tendencia central y de dispersión expresadas en medias con desviación estándar o medianas con rangos intercuartílicos, dependiendo de si la distribución era normal o no normal, mientras las variables cualitativas fueron descritas mediante frecuencias absolutas y relativas. Con el objetivo de evaluar el impacto de la CNAF en los resultados, se empleó un análisis de Probabilidad Inversa Ponderada del Tratamiento (IPTW) para mitigar el sesgo de selección, corrigiendo posibles desequilibrios en variables de confusión entre los dos grupos de exposición. Para ello, un modelo de regresión logística multivariable fue construido con las covariables de interés para estimar el puntaje de propensión. Posteriormente, se generó una pseudo población basado en la inversa del puntaje de propensión, utilizando pesos estabilizados con el tamaño de muestra. Para evaluar el equilibrio de las covariables, se calcularon las diferencias

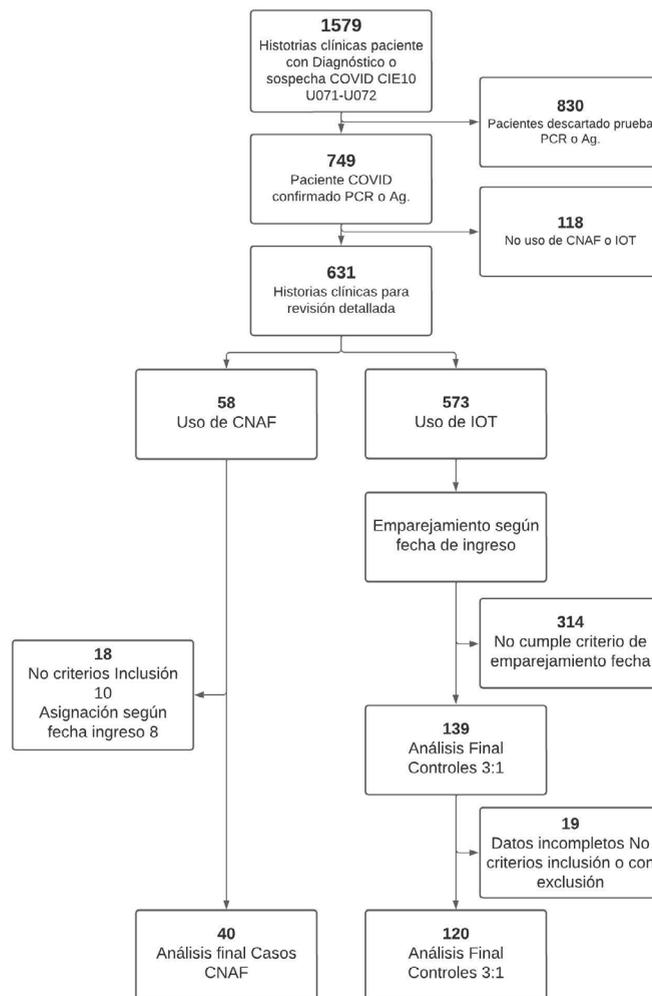
estandarizadas, considerando como desequilibrio significativo una diferencia del 10 %. Se llevaron a cabo modelos de regresión de Poisson para analizar los desenlaces relacionados con el tiempo de egreso con vida y mortalidad, utilizando el uso de CNAF como variable independiente. Las medidas de asociación se expresaron en Razón de Tasa de Incidencia Ajustada (RTIa) y se aplicaron errores robustos para calcular el intervalo de confianza del 95 % considerando significativo un valor de p menor a 0,05 del estimador. Posteriormente, se emplearon modelos de regresión logística para evaluar los desenlaces secundarios como TEP, insuficiencia renal aguda, sepsis/choque, NAV e ITS, utilizando el uso de CNAF como variable independiente. Los análisis se llevaron a cabo mediante SPSS versión 28.0 (IBM, NY, USA) y software R versión 4.0.2 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria).

Resultados

Pacientes que se incluyeron en la cohorte

Se revisaron las historias de 1579 pacientes admitidos por tener sospecha de COVID-19 durante el periodo en que se realizó estudio. De estos, se excluyeron 830 pacientes que no tenían confirmación microbiológica y 118 pacientes que fueron descartados por no haber utilizado ni CNAF ni intubación orotraqueal. De los 631 pacientes restantes, se identificaron 573 con uso exclusivo de IOT y 58 con CNAF. Sin embargo, 18 pacientes de este último grupo fueron excluidos por tener criterios de exclusión o no cumplir con los criterios de inclusión, dejando finalmente 40 pacientes para formar parte de la cohorte de CNAF. Después de realizar el emparejamiento según la fecha de ingreso, se excluyeron 37 pacientes de la cohorte de IOT por cumplir con criterios de exclusión, no cumplir con los criterios de inclusión o tener datos incompletos. Esto resultó en un total de 120 pacientes finalmente incluidos en la cohorte de uso de IOT (ver Figura 1).

La mayoría de los participantes seleccionados fueron hombres (107, 66,9 %), con un promedio de edad de 63,8 años (DE 14,1 años, DME 0,18 años), y el Índice de Masa Corporal (IMC) promedio fue de 27-28 compatible con sobrepeso. Las principales comorbilidades de la cohorte general se muestran en la [tabla 1](#).



*CNAF: Cánula Nasal de Alto Flujo. *IOT: Intubación Orotraqueal. *PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa. *Ag: Antígeno.

Figura 1. Flujograma de selección

Fuente: autores

Al ingreso, los síntomas más frecuentes documentados fueron disnea (153, 95,6 %) y tos (149, 93,1%), seguidos por fiebre 113 (70,6%), dolor torácico 26 (16,2%), cefalea en 22 (13,7%) y diarrea en 24 (15%). Finalmente, hubo una mediana de 15 (RIQ: 15-15) para el valor de la escala de Glasgow al ingreso.

El soporte vasoactivo se llevó a cabo con dopamina en 7 (4,3%), vasopresina en 53 (33,1%) y adrenalina en 111 (69,3%) pacientes. La pronación fue realizada en 105 (65,6%) pacientes, mientras que 50 (31,4%) se sometieron a prono vigil. En promedio, los pacientes experimentaron una mediana de 4 ciclos

de pronación (RIQ: 2-6). En el momento del ingreso, 91 pacientes (56,9%) fueron sometidos a intubación, y 94 (78,1%) fueron admitidos directamente en UCI.

Al momento del ingreso, se observó una mediana de PCR de 120 mg/dL (RIQ: 68-502, n=149), de 807 mg/dL para dímero D (RIQ: 463-1620, n=146), de lactato deshidrogenasa de 439 mg/dL (RIQ: 339-596, n=151), de procalcitonina de 0,35 mg/dL (RIQ: 0,16-0,83, n=94), de troponina de 0,024 mg/dL (RIQ: 0,017-0,04, n=144), de ferritina de 1080 mg/dL (RIQ: 741-1671, n=96) y de linfocitos de 755 células/dL (rango intercuartílico, RIQ: 520-1170).

Tabla 1. Características de los pacientes en las fechas de hospitalización descritas por COVID-19 confirmados.

Característica	Toda la cohorte n=160	Cohorte original			Después de IPTW		
		IOT n=120	CNAF n=40	DME	IOT n=120,5	CNAF n=40,0	DME
Mujeres, n (%)	53 (33,1)	43 (35,8)	10 (25,0)	0,23	40,2 (33,4)	14,1 (35,3)	0,041
Edad, promedio (DE)	63,8 (14,1)	63,1 (13,3)	65,8 (16,0)	0,18	64,0 (13,2)	65,4 (17,5)	0,09
Falla cardiaca, n (%)	15 (9,4)	10 (8,3)	5 (12,5)	0,13	11,8 (9,8)	4,5 (11,4)	0,05
Diabetes, n (%)	40 (25,0)	30 (25,0)	10 (25,0)	0,00	31,3 (26,0)	10,1 (25,3)	0,01
IRC, n (%)	14 (8,8)	7 (5,8)	7 (17,5)	0,37	12,3 (10,2)	4,4 (11,0)	0,02
Neoplasia, n (%)	11 (6,9)	10 (8,3)	1 (2,5)	0,26	8,5 (7,0)	3,3 (8,3)	0,04
Tabaquismo, n (%)	36 (22,5)	25 (20,8)	11 (27,5)	0,15	28,1 (23,3)	10,2 (25,6)	0,05
EPOC, n (%)	34 (21,3)	22 (18,3)	12 (30,0)	0,27	25,4 (21,1)	9,5 (23,7)	0,06
IMC, promedio (DE)	28,3 (5,3)	28,5 (5,4)	27,7 (5,0)	0,15	28,3 (5,2)	28,8 (5,9)	0,08
BORG ingreso, mediana (RIQ)	6 (4-6)	6 (5-6)	5 (3,75-6)	0,44	6 (4-6)	6 (4-6)	0,04
SaO ₂ , promedio (DE)	90,7 (5,8)	90,4 (5,7)	91,5 (6,05)	0,18	90,7 (5,5)	91,0 (7,3)	0,03
Irox ingreso, mediana (RIQ)	5 (3-10,25)	5 (3-8,25)	8 (5-13)	0,48	5 (3-11)	7 (4-9)	0,01
PAFI, promedio (DE)	136,8 (78,7)	127,1 (77,4)	165,9 (76,03)	0,50	139,3 (84,1)	137,3 (68,49)	0,02
UCI ingreso, n (%)	125 (78,1)	98 (81,7)	27 (67,5)	0,33	92,0 (76,3)	31,5 (78,8)	0,05

*DME: Diferencia Media Estandarizada. *DE: Desviación Estándar. *RIQ: Rango Intercuartílico. *CNAF: Cánula Nasal de Alto Flujo. *EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. *IMC: Índice Masa Corporal. *Borg Ing: Escala de disnea Borg ingreso hospitalario. *SaO₂: Saturación arterial de Oxígeno. *Irox ing: Índice de Rox ingreso. *PAFI: Índice de oxigenación (PaO₂/FIO₂). *UCI: Unidad de Cuidados Intensivo. *IPTW: Probabilidad Inversa de Ponderación del Tratamiento. *IRC: Insuficiencia Renal Crónica.

Fuente: autores

En la [tabla 1](#) se detallan las características generales de la población. Se evidenciaron disparidades en la proporción de pacientes con peso normal entre aquellos con CNAF versus aquellos con IOT (50,0 % versus 30,8 %, $p=0,045$), la FIO₂ de ingreso (mediana de 0,38 versus 0,79, $p=0,001$), y en valores de la escala de BORG (mediana de 5 versus 6, $p=0,004$) e IROX (mediana 8 versus 5, $p<0,001$). No se observaron diferencias significativas en otras variables. En la [tabla 1](#) también se muestran los valores después del ajuste por IPTW, que disminuyó las diferencias observadas entre los dos grupos.

Relación entre desenlaces y uso de CNAF

Fallecieron 81 pacientes (50,6 %) en los primeros 30 días de hospitalización. En la pseudopoblación

ajustada por IPTW, se observó una tasa de mortalidad del 36,5 % entre los pacientes con CNAF en comparación con el 56,3 % en aquellos con IOT. En el modelo de Poisson, se encontró una RTIa de 1,13 (IC 95 %: 0,93-1,38) ([ver Tabla 2](#)). Respecto al egreso con vida, se registró una proporción del 55,2 % en los pacientes con CNAF frente al 27,9 % en los pacientes con IOT en la población ajustada por IPTW, con una RTIa de 0,71 (IC 95 %: 0,55-0,91) en el modelo de Poisson. Después de realizar el ajuste mediante IPTW, se observó que la mediana de la estancia hospitalaria total fue de 10 días (RIQ: 4-16) en los pacientes tratados con CNAF, en comparación con 16 días (RIQ: 10-23) en los pacientes con IOT ($p=0,008$).

Tabla 2. Otros desenlaces de los pacientes en las fechas de hospitalización descritas por COVID-19 confirmado.

Desenlace	Grupos	% Ajustado	OR	IC 95 %	P
		(después de IPTW)			
TEP	CNAF	19,4	0,98	0,28-3,53	0,98
	IOT	19,2			
NAV	CNAF	2,1	0,32	0,06-1,55	0,15
	IOT	18,1			
ITS	CNAF	8,2	0,36	0,10-1,26	0,23
	IOT	19,8			
IOT	CNAF	45,1	9,4 e ⁻¹⁰	4,2 e ⁻¹⁰ -2,1 e ⁻⁹	<0,001
	IOT	100			
SEPSIS	CNAF	58,2	0,48	0,20-1,19	0,11
	IOT	74,2			
IRA	CNAF	33,5	0,36	0,14-0,91	0,03
	IOT	58,5			

*CNAF: Cánula Nasal de Alto Flujo. *IOT: Intubación Orotraqueal. *TEP: Tromboembolismo Pulmonar. *NAV: Neumonía Asociada a la Ventilación. *ITS: Infección de Torrente Sanguíneo. *IRA: Insuficiencia Respiratoria Aguda. *IPTW: Probabilidad Inversa de Ponderación del Tratamiento. *OR: Odds Ratio. *P: valor p.

Fuente: autores

En los desenlaces secundarios, en la cohorte ajustada por IPTW, se observó una frecuencia de TEP del 19,4 % para la cohorte de CNAF versus el 19,2 % para la IOT (ver Tabla 2). En cuanto a la ITS para cánula se registró un 8,2 % versus el 19,8 % para IOT. Para los casos de NAV, se encontró un 2,1 % para CNAF frente al 18,1 % para IOT. Se observó que el 45,1 % de los pacientes con CNAF necesitaron intubación (ver Tabla 2). Se observó una diferencia significativa en los pacientes que progresaron a insuficiencia renal aguda, con un 33,5 % en los pacientes con CNAF frente al 58,5 % en los pacientes con IOT. La Tabla 2 muestra la asociación entre los desenlaces mencionados y el uso de CNAF.

Discusión

Este estudio de cohorte, que se centró en pacientes adultos con insuficiencia respiratoria asociada a SARS-CoV-2, indica que, después de ajustar por covariables y factores de confusión, el grupo de pacientes que usó CNAF mostró una reducción en el tiempo de hospitalización y una disminución en la proporción de pacientes que necesitaron IOT durante su hospitalización. A pesar del ajuste, no se observaron diferencias significativas en otros resultados como

NAV, mortalidad o ITS. Además, no se encontraron diferencias en la frecuencia ajustada de TEP. Estos hallazgos contribuyen al cuerpo de evidencia que sugiere que el uso de CNAF puede ser una alternativa beneficiosa en el manejo de pacientes con COVID-19 grave. Diferentes estudios destacan los beneficios de aplicar la CNAF durante la pandemia en pacientes que presentan Insuficiencia Respiratoria Aguda (IRA), ya sea debido a diversas causas o a la infección por COVID-19^{19, 20, 21, 22, 23, 24, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39}. Recientemente, se ha incorporado la terapia con CNAF en el abordaje de la IRA, siendo una técnica segura, cómoda y efectiva que logra contrarrestar la hipoxemia en estos pacientes. No obstante, es crucial contar con herramientas que posibiliten la detección temprana de posibles fallos en este tipo de tratamiento, con el fin de determinar el momento óptimo para la IOT y la aplicación de ventilación mecánica convencional.

Incluso en China, en un estudio realizado por Wang K, et al. se documentó un posible beneficio del empleo de CNAF, en dos hospitales de Chongqing, China, se examinaron 318 pacientes con IRA debida a COVID-19 desde el 1 de enero hasta el 4 de marzo del año 2020⁴⁰. De los 27 pacientes con insuficiencia respiratoria aguda grave, a 17 de ellos se les prescribió la CNAF como tratamiento inicial, mientras que a 9 se les administró VMNI, y un paciente fue sometido a ventilación invasiva. De los 17 pacientes tratados con CNAF, 7 no respondieron favorablemente a esta terapia. En conjunto con otras estrategias de ventilación no invasiva, el uso de CNAF contribuyó a la reducción de la necesidad de la IOT, hallazgo similar al presente estudio. Así mismo, en otro análisis de cohorte multicéntrico de 122 pacientes con insuficiencia respiratoria aguda asociada a COVID-19 ingresados en 36 unidades de cuidados intensivos españolas y andorranas⁴¹. En comparación con la intubación temprana, el uso de oxígeno nasal de alto flujo se asoció con un aumento en los días sin ventilador (diferencia de medias: 8 días; IC del 95 %: 4,4 a 11,7 días) y una reducción en la duración de la UCI de estancia (diferencia de medias: -8,2 días; IC del 95 %: -12,7 a -3,6 días). No se observaron diferencias en la mortalidad hospitalaria por todas las causas entre los grupos (odds ratio: 0,64; IC del 95 %: 0,25 a 1,64)⁴¹. Hallazgos en concordancia con el presente estudio en donde se mostró reducción en estancia sin efecto sobre mortalidad. De igual forma, Frat JP et al en un reciente ensayo multicéntrico, aleatorizado y abierto, reportaron que el oxígeno de alto flujo no resultó en una menor tasa de mortalidad comparada

con oxígeno estándar cuando se administra como terapia de primera línea en pacientes críticamente enfermos con Insuficiencia respiratoria por COVID-19 y se recalca una menor necesidad IOT³³. Sin embargo, la literatura respecto a la comparación de uso de CNAF versus IOT es reducida, siendo mayor su comparación con Cánula nasal convencional u otras estrategias de VMNI. En la Revisión sistemática realizada por Arruda *et al* en donde se incluyeron 40 estudios. La CNAF se asoció con una reducción en la tasa de intubación orotraqueal, especialmente en comparación con la oxigenoterapia convencional, sin embargo, también se incluyeron análisis de estudios con intubación orotraqueal temprana (menor a 48 horas). Concluyendo que en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19, la CNAF puede resultar eficaz para reducir la tasa de intubación orotraqueal. Además, anotan que los diseños de investigación de bajo nivel, las debilidades inherentes de los estudios y los hallazgos inconsistentes hicieron imposible concluir si la CNAF reduce la duración de la estancia en la UCI o la mortalidad⁴².

En nuestro estudio, único en población colombiana, adicional a la reducción de IOT y estancia hospitalaria se documenta reducción en insuficiencia renal aguda no descrita o explorada en los estudios previos^{19, 20, 21, 22, 23, 24, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40}. Dado que la Enfermedad renal crónica puede ser uno de los factores con mayor riesgo de enfermedad grave⁴³ y la tasa de filtración glomerular estimada <60 ml/minuto/1,73 m² asociada con una mayor mortalidad intrahospitalaria, a 90 y 180 días en adultos hospitalizados con COVID-19 confirmado⁴⁴ se considera se deben realizar estudios que enfoquen el beneficio del uso de CNAF en este grupo de pacientes.

En contraparte, previamente no se recomendaba su uso dado el posible riesgo de transmisión de la enfermedad a través de los aerosoles⁴⁵. Investigaciones recientes indican una mayor transmisión de la enfermedad a los profesionales de la salud durante procedimientos como la IOT, en contraste, la CNAF no parece aumentar significativamente el riesgo de transmisión de la enfermedad en comparación con los sistemas convencionales de oxigenoterapia^{46, 47}. Algunos expertos han propuesto la oxigenoterapia con CNAF, sin riesgo adicional de dispersión de bioaerosoles en comparación con las máscaras de oxígeno estándar⁴⁸. El riesgo asociado con la transmisión de la enfermedad podría mitigarse

mediante la implementación de medidas de protección apropiadas en el personal que cuida a estos pacientes, destacando la importancia del uso de mascarillas faciales, vacunación y respiradores.

Para prevenir el efecto de variables confusoras se planteó la metodología de análisis multivariado descrita en la metodología, controlando dichos confusores desde el puntaje de propensión y para prevenir el sesgo de selección fueron incluidos todos los pacientes que presentaron IRA con reporte de laboratorio (antígeno o PCR) positivo para SARS-CoV-2 generados. Algunos resultados indican que con un tamaño de muestra más amplio se podría mejorar la precisión de los hallazgos, especialmente en lo que respecta a la frecuencia de complicaciones vinculadas con la ventilación, a la mortalidad, intervenciones invasivas y a la permanencia en UCI, como la NAV y las ITS. Sostenemos que los resultados son coherentes con la intervención, ya que, a pesar de no observarse un efecto significativo en estos resultados, se registró la misma frecuencia de TEP, un desenlace que no se relaciona con la modalidad ventilatoria, sino con el COVID-19.

Dentro de las limitaciones del estudio se encuentra la realización de este en un solo centro hospitalario, no excluir a las personas que tenían directivas anticipadas de modo que no estuvieran en riesgo del resultado primario lo que pudo influir en los hallazgos iniciales. Además, se reconocen ciertas limitaciones en la metodología empleada, particularmente el cegamiento en la recolección de datos, la falta de inclusión de pacientes que cumplían con los criterios, pero no recibieron la CNAF por falta de disponibilidad o porque el médico tratante no lo considero así y la imposibilidad de evaluar variables de confusión desconocidas que no pudieron ser incorporadas en el modelo de regresión inicial utilizado.

Conclusiones

Entre los pacientes adultos con neumonía por SARS-Cov-2 grave que requirieron manejo en UCI, el oxígeno con CNAF, comparado con el uso de IOT, no redujo significativamente la mortalidad a los 28 días. Sin embargo, el presente estudio mostró que el grupo de pacientes que recibió uso temprano de CNAF presentó menor probabilidad de necesitar IOT, menor insuficiencia renal aguda y una menor estancia hospitalaria. Aunque no se haya registrado una reducción en otras complicaciones asociadas, se

consideran que se pueden realizar más estudios que puedan contribuir al conocimiento actual sobre los beneficios y complicaciones del uso de CNAF.

Financiación

No existió financiación directa para el desarrollo de este artículo.

Conflicto de Intereses

JAC tiene un grant de investigación de Pfizer. Los demás autores manifiestan que no existe ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Se agradece a Sergio David Rodríguez-Cortes, Andrés Felipe Linares-Vaca, Juan Pedro Villamizar y Karen Yuliana Ramírez-Iriarte, por el apoyo en la recolección de la información.

Referencias Bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud [internet] Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020. 2020 mar 11 [citado 2023 oct 30]. Disponible en: <https://www.who.int/es/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
2. World Health Organization [internet]. WHO COVID-19 dashboard > Cases. [citado 2023 oct 30]. Disponible en: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>.
3. Islam N, Shkolnikov VM, Acosta RJ, et al. Excess deaths associated with covid-19 pandemic in 2020: age and sex disaggregated time series analysis in 29 high income countries. *BMJ med.* 2021;373:n1137.
4. Instituto Nacional de Salud. COVID-19 en Colombia, Corte 07-06-2023. [citado 2023 oct. 30]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/coronavirus-casos.aspx>.
5. Tan E, Song J, Deane AM, Plummer MP. Global Impact of Coronavirus Disease 2019 Infection Requiring Admission to the ICU: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest.* 2021;159(2):524-536.
6. Lim ZJ, Subramaniam A, Ponnappa-Reddy M, Blecher G, Kadam U, Afroz A, et al. Case Fatality Rates for Patients with COVID-19 Requiring Invasive Mechanical Ventilation. A Meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(1):54-66.
7. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ med.* 2020;368:m1091.
8. Daugherty SE, Guo Y, Heath K, Dasmariñas MC, Jubilo KG, Samranvedhya J, et al. Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study. *BMJ.* 2021;373:n1098.
9. Liaqat A, Mason M, Foster BJ, Kulkarni S, Barlas A, Farooq AM, et al. Evidence-Based Mechanical Ventilatory Strategies in ARDS. *J Clin Med.* 2022;11(2):319.
10. Popat B, Jones AT. Invasive and non-invasive mechanical ventilation. *Medicine (Abingdon).* 2012;40(6):298-304.
11. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J.* 2017;50(2):1602426.
12. Ehrmann S, Li J, Ibarra-Estrada M, Perez Y, Pavlov I, McNicholas B, et al. Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(12):1387-1395.
13. Veiga VC, Silva LMCJ, Sady ÉRR, Maia IS, Cavalcanti AB. Epistaxis as a complication of high-flow nasal cannula therapy in adults. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2022;33(4):640-643.
14. Sharma S, Danckers M, Sanghavi DK, Chakraborty RK. High-Flow Nasal Cannula. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
15. Riviello ED, Kiviri W, Twagirumugabe T, Mueller A, Banner-Goodspeed VM, Officer L, et al. Hospital Incidence and Outcomes of the Acute Respiratory Distress Syndrome Using the Kigali Modification of the Berlin Definition. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(1):52-59.
16. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(3 Pt 1):818-824.
17. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation

- for acute respiratory failure. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1602426.
18. Schunemann HJ, Khabisa J, Solo K, Khamis AM, Brignardello-Petersen R, El-Harakeh A, et al. Ventilation Techniques and Risk for Transmission of Coronavirus Disease, Including COVID-19: A Living Systematic Review of Multiple Streams of Evidence. *Ann Intern Med*. 2020;173(3):204-216.
 19. Corley A, Rickard CM, Aitken LM, Johnston A, Barnett A, Fraser JF et al. High-flow nasal cannulae for respiratory support in adult intensive care patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5:CD010172.
 20. Zhao H, Wang H, Sun F, Lyu S, An Y. High-flow nasal cannula oxygen therapy is superior to conventional oxygen therapy but not to noninvasive mechanical ventilation on intubation rate: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2017;21(1):184.
 21. Lu X, Xu S. Therapeutic effect of high-flow nasal cannula on severe COVID-19 patients in a makeshift intensive-care unit. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(21):e20393.
 22. Chang CC, Lin YC, Chen TC, Lin JJ, Hsia SH, Chan OW, et al. High-Flow Nasal Cannula Therapy in Children With Acute Respiratory Distress With Hypoxia in A Pediatric Intensive Care Unit A Single Center Experience. *Front Pediatr*. 2021;9:664180.
 23. Tiruvoipati R, Lewis D, Haji K, Botha J. High-flow nasal oxygen vs high-flow face mask: a randomized crossover trial in extubated patients. *J Crit Care*. 2010;25(3):463-468.
 24. Cheng LC, Chang SP, Wang JJ, Hsiao SY, Lai CC, Chao CM. The Impact of High-Flow Nasal Cannula on the Outcome of Immunocompromised Patients with Acute Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(10):693.
 25. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena MA, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One*. 2020; 15(11):e0241955
 26. Sun Q, Qiu H, Huang M, Yang Y. Lower mortality of COVID-19 by early recognition and intervention: experience from Jiangsu Province. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):33.
 27. Dhont S, Derom E, Van E, Depuydt P, Lambrecht BN. The pathophysiology of 'happy' hypoxemia in COVID-19. *Respir Res*. 2020;21(1):198.
 28. Akoumianaki E, Vaporidi K, Bolaki M, Georgopoulos D. Happy or Silent Hypoxia in COVID-19-A Misnomer Born in the Pandemic Era. *Front Physiol*. 2021;12:745634.
 29. Nishimura K, Yamana K, Fukushima S, Fujioka K, Miyabayashi H, Murabayashi M, et al. Comparison of Two Hepatitis B Vaccination Strategies Targeting Vertical Transmission: A 10-Year Japanese Multicenter Prospective Cohort Study. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(1):58.
 30. COVID-19 Treatment Guidelines [Internet]. United States: National Institutes of Health: Nov 2, 2023. COVID-19 Treatment Guidelines [citado 30 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
 31. Saavedra Trujillo, CH. COLOMBIANO DE ATENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2/COVID-19 EN ESTABLECIMIENTOS DE ATENCIÓN DE LA SALUD: RECOMENDACIONES BASADAS EN CONSENSO DE EXPERTOS E INFORMADAS EN LA EVIDENCIA ACIN-IETS. SEGUNDA EDICIÓN. *Infect*. 2020;24(3 Suppl 1):262-292.
 32. Nishimura M. High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy in Adults: Physiological Benefits, Indication, Clinical Benefits, and Adverse Effects. *Respir Care*. 2016;61(4):529-41.
 33. Frat JP, Quenot JP, Badie J, Coudroy R, Guitton C, Ehrmann S, et al. Effect of High-Flow Nasal Cannula Oxygen vs Standard Oxygen Therapy on Mortality in Patients With Respiratory Failure Due to COVID-19: The SOHO-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;328(12):1212-1222.
 34. Ospina-Tascón GA, Calderón-Tapia LE, García AF, Zarama V, Gómez-Álvarez F, Álvarez-Saa T, Pardo-Otálvaro S, et al. Effect of High-Flow Oxygen Therapy vs Conventional Oxygen Therapy on Invasive Mechanical Ventilation and Clinical Recovery in Patients With Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326(21):2161-2171.
 35. Nair PR, Haritha D, Behera S, Kayina CA, Maitra S, Anand RK, et al. Comparison of High-Flow Nasal Cannula and Noninvasive Ventilation in Acute Hypoxemic Respiratory Failure Due to Severe COVID-19 Pneumonia. *Respir Care*. 2021;66(12):1824-1830.
 36. Teng XB, Shen Y, Han MF, Yang G, Zha L, Shi JF. The value of high-flow nasal cannula oxygen therapy in treating novel coronavirus pneumonia. *Eur J Clin Invest*. 2021;51(3):e13435.
 37. Perkins GD, Ji C, Connolly BA, Couper K, Lall R, Baillie JK, et al. Effect of Noninvasive Respiratory Strategies on Intubation or Mortality Among

- Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure and COVID-19: The RECOVERY-RS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(6):546-558.
38. Agarwal A, Basmaji J, Muttalib F, Granton D, Chaudhuri D, Hu M, 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(9):1217-1248.
 39. Rochweg B, Granton D, Wang DX, Helviz Y, Einav S, Frat JP, 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(5):563-572.
 40. 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(1):37.
 41. Mellado-Artigas R, Ferreyro BL, Angriman F, Hernández-Sanz M, Arruti E, Torres A, et al. COVID-19 Spanish ICU Network. High-flow nasal oxygen in patients with COVID-19-associated acute respiratory failure. *Crit Care*. 2021;25(1):58.
 42. Arruda DG, Kieling GA, Melo-Diaz LL. Effectiveness of high-flow nasal cannula therapy on clinical outcomes in adults with COVID-19: A systematic review. *Can J Respir Ther*. 2023;20(59):52-65.
 43. Henry BM, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int Urol Nephrol*. 2020;52(6):1193-1194.
 44. Kilis-Pstrusinska K, Akutko K, Braksator J, Dancewicz A, Grosman-Dziewiszek P, Jamer T, Juszczynska K, et al. Kidney Dysfunction and Its Progression in Patients Hospitalized Due to COVID-19: Contribution to the Clinical Course and Outcomes. *J Clin Med*. 2021;10(23):5522
 45. Raoof 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(5):1992-2002.
 46. Raboud J, Shigayeva A, McGeer A, Bontovics E, Chapman M, Gravel D, Henry B, et al. Risk factors for SARS transmission from patients requiring intubation: a multicentre investigation in Toronto, Canada. *PLoS One*. 2010; 5(5):e10717.
 47. Wilder-Smith A, Low JG. Risk of respiratory infections in health care workers: lessons on infection control emerge from the SARS outbreak. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2005;36(2):481-488.
 48. 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(5):2000892.