

Artículo original

OXIGENOTERAPIA EN COVID-19

Jose Antonio Rojas Gambasica¹, Fabio Romo Escorcia², Wilder Sandoval Forero², Paola Mendoza Bautista², Javier Charris Escamilla^{2, 3}

1. Anestesiologo-intensivista, jefe medico UCI CUC

2. Fellow Medicina critica, Fundacion universitaria Sanitas

3. Unidad de cuidado intensivo y covid-19 -Clinica Universitaria Colombia

RESUMEN

La infección por el virus SARS CoV-2 tiene un amplio espectro de presentación clínica, desde pacientes con curso asintomático hasta aquellos que desarrollan un cuadro crítico con requerimiento de ingreso a unidades de cuidado intensivo (UCI). Dentro de los pacientes quienes desarrollan síntomas respiratorios, aproximadamente 85% de los casos tendrá un cuadro leve, 11-14% cursará con neumonía grave asociada a síndrome dificultad respiratoria aguda (SDRA) y 3-5% tendrá un curso crítico de la enfermedad (1), estos últimos con altas tasas de mortalidad en UCI.

Las diferentes dependencias de los centros hospitalarios, y de manera particular las unidades de cuidado intensivo se convirtieron en uno de los recursos de mayor valor en la pandemia, teniendo impacto sobre los desenlaces de la enfermedad y repercutiendo de manera directa en la salud pública de todos los países del mundo. Teniendo lo anterior en consideración y el colapso vivido en los sistemas de salud por el elevado número de pacientes contagiados, es importante resaltar los criterios de ingreso a UCI. Palabras clave: Oxigenoterapia, Covid-19, Insuficiencia respiratoria aguda.

DOI:

CRITERIOS DE INGRESO, PERMANENCIA Y EGRESO DE UCI EN COVID-19

En tiempos de pandemia se ha vivido una emergencia de salud pública, con limitación en la disponibilidad de recursos para la atención de pacientes. Teniendo en cuenta el principio de justicia social, que nos determina que todas personas tienen el mismo valor y por lo tanto la distribución de recursos escasos durante una emergencia

sanitaria debe estar orientada a salvar la mayor cantidad de vidas, los criterios de ingreso y permanencia en las UCI deben ser claros, con alto rigor científico y ético, haciendo una evaluación de la gravedad y reversibilidad de las condiciones clínicas del paciente, con el fin de optimizar un recurso costoso y escaso.

De manera habitual, los criterios de ingreso y manejo en UCI están preestablecidos para diferentes enfermedades, incluyendo la neumonía y el SDRA.

Recibido: 25/08/2021

Aceptado: 09/10/2021

En los pacientes quienes desarrollan neumonía viral por Covid-19, existe una alteración significativa y rápidamente progresiva del intercambio gaseoso que en algunos casos lleva a la insuficiencia respiratoria hipoxémica, con posterior desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria (SDRA). Es importante resaltar que hay un grupo de pacientes que concomitante al desarrollo de neumomía viral, cursan con otros cuadros, que aunque menos frecuentes, tiene el potencial de comprometer la vida, como los fenómenos trombóticos: enfermedad cerebro vascular (ECV), eventos coronarios agudos (IAM), tromboembolismo pulmonar (TEP) y trombosis venosa. Por último hay que considerar las complicaciones propias de la enfermedad, la comorbilidad de los pacientes y de las condiciones dispuestas para su atención clínica.

En este orden de ideas, a continuación se sintetizan los criterios de ingreso a UCI de los pacientes con covid-19:

1. Criterios ATS/IDSA para pacientes con neumonía. (2)

La ATS/IDSA provee unos criterios para la definición de neumonía grave, incluyendo las concentraciones plasmáticas de oxígeno, características radiológicas y la confusión/desorientación sin comorbilidad neurológica y/o psiquiátrica previa.

Las concentraciones atmosféricas y plasmáticas de oxígeno muestran variación de acuerdo con la altura sobre el nivel del mar. Con la anterior aclaración, para Bogotá, la relación PaO₂/FiO₂ se considera anormal con un punto de corte menor a 200 y los infiltrados multilobares de la RX de tórax, se consideran relevantes en ausencia de signos de falla cardiaca o fracción de eyección disminuida (FEVI < 40%).

Se considera necesario el ingreso a UCI en pacientes quienes cumplen con un criterio mayor y/o 3 criterios menores.

CRITERIOS DE INGRESO EN UCI ATS/IDSA: 1 MAYOR O 3 MENORES

Criterios mayores:

- Necesidad de ventilación mecánica invasiva
- Shock con necesidad de vasopresores

Criterios menores:

- Frecuencia respiratoria >30 RPM
- PaO₂/FiO₂ < 250
- Infiltrados multilobares
- Confusión/desorientación
- Uremia (BUN > 20mg/DL)
- Leucopenia < 4.000 cel/mm³
- Trombocitopenia: plaquetas < 100.000 cels/mm³
- Hipotermia (°t central < 36.8)
- Hipotensión con necesidad de administración agresiva de fluidos

2. SOFA Score: Sistema de evaluación de la aparición y evolución de la falla multiorgánica en pacientes críticamente enfermos.

El SOFA Score es un sistema de puntuación que emplea valoraciones de la situación de seis órganos o sistemas, y de algunos esquemas de tratamiento (vasoactivos). Cada uno de los órganos es puntuado de 0 a 4 y la puntuación final corresponde a la suma de todas las evaluaciones aisladas de los órganos. Una puntuación diferente de cero y menor de 3 se interpreta como disfunción orgánica, mientras que puntuaciones superiores indican falla orgánica.

Distintos trabajos han indicado su utilidad en el pronóstico mediante evaluaciones secuenciales de la situación, a lo largo de los días de estancia del paciente en la UCI. Un incremento de la puntuación SOFA durante las primeras 48 horas tras el ingreso, predice una mortalidad superior al 49%, fuere cual fuere la puntuación inicial. Una puntuación SOFA mayor a 14 puntos, predice una mortalidad esperada superior al 90% por lo que se convierte en una herramienta de utilidad en decidir la continuación o no del esfuerzo terapéutico (3-7). Se considera el ingreso a UCI de aquellos pacientes con puntuación igual o mayor de 2.

3. La escala de puntuación qSOFA fue introducida en la versión 2016 de la guía de la campaña “Sobreviviendo a la sepsis” y está compuesta por 3 variables: la frecuencia respiratoria, 1 punto si es mayor de 22 respiraciones/minuto,

presión arterial sistólica, 1 punto si es menor de 100 mmHg y el estado de consciencia evaluado a través de la escala de coma de Glasgow, 1 punto si es menor de 13; alertando acerca de un mayor riesgo de deterioro y compromiso orgánico cuando es igual o mayor de 2, con recomendación de ingreso temprano a UCI, o por lo menos al aumento de la vigilancia y monitoria con intervención vigorosa de su condición clínica (8,9).

4. La escala de News 2 (modificada): Con base en el Score NEWS, evalúa 8 variables con puntuaciones entre 0 y 3, y establece el grado de riesgo, categorías de alerta, intensidad del monitoreo y comunicación con el equipo de alerta temprana (10, 11). Se recomienda que los pacientes con puntajes entre 5 y 7 sean ingresados en unidades de cuidado intermedio o cuidado especial con monitoreo frecuente.

REGLAS DE PREDICCIÓN DE PELIGRO PARA PACIENTES CON COVID-2019 (NEWS)							
Parámetros	3	2	1	0	1	2	3
Edad				< 65			> 65
Frecuencia respiratoria	< 8		9 – 11				> 25
Saturación de oxígeno	< 91	92 – 93	94 – 95	> 96			
Cualquier suplencia de oxígeno		Sí		No			
Presión arterial sistólica	< 90	90 – 100	101 – 100	111 – 219			> 220
Frecuencia cardíaca	< 40		41 – 50	51 – 90	91 – 110	111 – 130	> 131
Estado de consciencia				Alerta			Letargia, coma o confusión
Tempratura	< 35		35.1 – 36	36.1 – 38	38 – 39	> 39	

- *Score 0:* manejo domiciliario bajo aislamiento y advertencia de informar por la aparición de signos de alerta

- *Score 1:* Manejo domiciliario y seguimiento (monitoreo) clínico en casa
- *Score 2-4:* Sala de hospitalización.
- *Score 5-7:* cuidado intermedio o cuidado especial con monitoreo frecuente. (para Colombia –área de atención COVID-19)
- *Score ≥7* sin condición extremadamente grave o irreversible; alta probabilidad de recuperación, trasladar a cuidados intensivos
- *Score ≥7* grave y datos de irreversibilidad o enfermedad terminal, sugerimos consultar a experto en bioética, informe a la familia y no ingrese a UCI.

INSUFICIENCIA RESPIRATORIA Y OXIGENOTERAPIA

La insuficiencia respiratoria aguda (IRA) se define como un aporte insuficiente de oxígeno o la eliminación inadecuada de dióxido de carbono a nivel tisular, así, puede ser de tipo hipoxémica (deficiencia en el intercambio gaseoso), hipercápnica (alteración de la ventilación) o mixta, con los dos componentes.

Los criterios para definir la insuficiencia respiratoria, su modo de intervención y manejo son universales. Uno de los peores escenarios que puede se relacionar con IRA es el SDRA, el cuál es una forma de edema pulmonar de origen no cardiogénico debido a una lesión alveolar secundaria a un proceso inflamatorio que puede ser de origen pulmonar o sistémico. Este síndrome se caracteriza por hipoxemia aguda refractaria con infiltrados pulmonares bilaterales en las imágenes de tórax, descartando la insuficiencia cardiaca como causa. Como todo síndrome, se caracteriza por la presencia de varios criterios. La definición de Berlín, publicada en 2012, fue validada en más de 4,000 datos de pacientes; en base al grado de hipoxemia, el síndrome de dificultad respiratoria aguda se clasifica como leve (relación de la presión parcial del oxígeno arterial/fracción inspirada de oxígeno [Pao₂/ Fio₂] de 200-300 mmHg), moderado (Pao₂/Fio₂ 100- 200 mmHg) o severo (Pao₂/Fio₂ menor de 100 mmHg). La definición también hace referencia a la utilización

de presión positiva mínima al final de la espiración (PEEP) de 5 cm H₂O. El SDRA no puede diagnosticarse en presencia de insuficiencia cardiaca o un empeoramiento de una enfermedad respiratoria crónica (12,13).

Es importante que en el momento en que se realice la evaluación de los pacientes con Covid 19, neumonía viral, insuficiencia respiratoria y SDRA se tenga en consideración las variaciones de la Pa/Fi O₂ según la presión de oxígeno barométrica y por ende de la presión alveolar y hacer evaluación de otros índices de oxigenación como la presión arterial de oxígeno (PaO₂) y el índice arterio/alveolar de oxígeno (I a/A O₂), y la presencia o no de disnea (“hipoxemia feliz”), teniendo en mente que el déficit de oxigenación conlleva a deterioro multiorgánico.

Las causas de hipoxemia en pacientes con SARS CoV 2 son similares a las causadas por otras entidades, en primera instancia la heterogeneidad en la relación ventilación/perfusión, con persistencia de perfusión en zonas mal ventiladas, favorece la aparición de cortocircuito intrapulmonar, reflejado en un marcado incremento de la relación alveolo-arterial de oxígeno, favorecido por la alteración de mecanismos de autorregulación como la vasoconstricción pulmonar hipóxica. Otro factor importante es la aparición de edema intersticial en zonas con diferentes propiedades elásticas y por ende con diferentes relaciones de estrés y strain, lo que favorece el colapso alveolar, empeorado por la disminución en la producción de surfactante pulmonar (14). Una de las consecuencias de estos eventos es la aparición en fases más avanzadas de esfuerzos inspiratorios que generan gradientes de presión transpulmonar más altos y consecuentemente mayor volumen corriente, lo que puede ser deletéreo en un pulmón enfermo, generando lesión pulmonar autoinflingida por el paciente (p-sili) descrita en pacientes tanto en ventilación mecánica como espontánea (15). Lo anterior ha llevado a interrogarse acerca de cuál es el real beneficio de las estrategias no invasivas en pacientes con alteración pulmonar severa con esfuerzos inspiratorios importantes (16). Otros mecanismos a tener en cuenta son los fenómenos microtrombóticos en los lechos vasculares pulmonares y alteraciones en la difusión por lesión epitelial directa (14).

Al considerar el amplio espectro de manifestaciones clínicas del paciente con Covid 19, **¿qué debemos hacer?** lo primero es optimizar el aporte de oxígeno tratando de alcanzar un mínimo vital de oxigenación sin deterioro orgánico. Para garantizar el suministro de oxígeno existen varias posibilidades según la gravedad y la reversibilidad de la hipoxemia. La oxigenoterapia está indicada en los pacientes con:

1. hipoxemia demostrada por una presión arterial de oxígeno (PaO₂) inferior a la normal, definida por un nivel menor de 60 mmhg (o por una saturación arterial de oxígeno [SaO₂] menor del 90%) en un paciente que respira aire ambiente, o bien por una PaO₂ o una SaO₂ inferiores al rango adecuado para el estado clínico del paciente.
2. Una situación aguda en la que es probable la hipoxemia, tal como un traumatismo grave, infarto agudo de miocardio, intervención anestésica o estado neurológico alterado que implique cambios en la mecánica ventilatoria

La oxigenoterapia no presenta contraindicaciones específicas, pero, al igual que ocurre con la mayor parte de los demás medicamentos, el oxígeno puede dar lugar a reacciones adversas y complicaciones y siempre debe tenerse en cuenta el riesgo de toxicidad por su uso.

Las reacciones adversas potenciales de la oxigenoterapia son las siguientes:

1. Depresión ventilatoria en los pacientes que respiran espontáneamente y que muestran una presión arterial de dióxido de carbono (PacO₂) elevada y una PaO₂ superior a 60 mmhg.
2. Atelectasias por absorción, toxicidad por oxígeno y depresión de la función ciliar y leucocitaria con valores de la fracción de oxígeno en el aire inspirado (FiO₂) superiores a 0,5.
3. Las concentraciones elevadas de oxígeno también se acompañan de un riesgo de incendio y de contaminación por bacterias de diversos

sistemas de nebulización y humidificación, lo que incrementa los riesgos de infección (17,18).

TIPOS DE DISPOSITIVOS PARA EL APORTE DE OXÍGENO

Los dispositivos para el aporte de oxígeno se utilizan para administrar, regular y suplementar el oxígeno con el objetivo de incrementar sus concentraciones arteriales. Cabe anotar, que la infección por Sars CoV-2 tiene una importante transmisibilidad por la vía aérea y que hay dispositivos y procedimientos sanitarios que aumentan el riesgo por la generación de aerosoles, como los sistemas Venturi y la ventilación mecánica no invasiva, por esta razón, no se recomiendan de manera rutinaria (19).

DISPOSITIVOS DE FLUJO BAJO

Los dispositivos de flujo bajo aportan oxígeno directamente en la vía respiratoria del paciente con tasas de flujo de 8 l/min o inferiores (20). Los dispositivos de flujo bajo no presentan una aposición de carácter hermético en la cara o las fosas nasales del paciente y con cada movimiento respiratorio el paciente recibe una mezcla de aire ambiente y oxígeno suplementario (21). Los dispositivos de flujo bajo con reservorio aportan una concentración de oxígeno en el aire inspirado mayor que los sistemas de flujo bajo sin reservorio, pero esta concentración sigue siendo variable. Los dispositivos que suministran flujo bajo son la cánula nasal, la mascarilla facial simple (mascarilla simple de oxígeno) y las mascarillas con sistemas de recuperación del aire espirado (mascarilla simple con una bolsa reservorio).

CÁNULAS DE ALTO FLUJO

Dentro de los sistemas de alto flujo se dispone de la cánula de alto flujo, sistema que permite la aplicación de un flujo de gas de hasta 60 L/min mediante cánulas nasales. Este sistema es tolerable por el paciente debido a que el gas inspirado se encuentra precalentado y humidificado (temperatura de 34 – 37°C, entregando

una humedad relativa del 100%). Los efectos de la terapia con CNAF son: menor dilución del oxígeno administrado con el aire ambiente, disminución del espacio muerto (y barrido de CO₂), generación de presión positiva en la vía aérea (CPAP), aumento del volumen circulante y mejoría del trabajo respiratorio y el transporte mucociliar. (22-26).

La CNAF en paciente con covid -19 tiene un papel potencial para reducir el requerimiento de intubación en ambos fenotipos, preferentemente en el tipo L ya que es capaz de satisfacer la mayor demanda de oxígeno mediante el suministro de oxígeno calentado y humidificado, con fracciones inspiradas de oxígeno desde 21 al 100% y hasta 60 L / min (27).

Estos equipos están constituidos por al menos los siguientes componentes:

- Sistema generador de alto flujo
- Sistema de entrega de humedad y calefacción
- Circuito con cable calefactor
- Cánula de interface
- conexión a flujómetro para la administración de oxígeno

INDICACIONES DE CNAF

- Hipoxemia sin hipercapnia, con requerimiento de FiO₂ ≥ 40%
- Insuficiencia respiratoria hipoxémica leve o moderada
- Necesidad progresiva de O₂ en mayores dosis
- Profiláctica post-extubación
- SAHOS
- Inflamación de vía aérea
- Exacerbación de falla cardiaca.

CONTRAINDICACIONES DE CNAF

- Falla respiratoria hipercápnic, aunque algunos estudios han demostrado efectos positivos
- Pacientes retenedores de CO₂

Algunos autores recomiendan la CNAF como primera elección de soporte respiratorio no invasivo, por

delante de la ventilación no invasiva (VNI), teniendo en cuenta el riesgo de aerolización de esta última (28). Pese a que hay resultados satisfactorios con su uso (29), y la recomendación establecida de uso de CNAF se ha dado para pacientes con hipoxemia leve y moderada (28), las series publicadas en el ámbito de las UCI en pacientes hipoxémicos severos, con índices de oxigenación en rangos críticos secundario a infección por SARS-CoV-2 han mostrado una tasa de empleo elevada (superior al 60%) con altas tasas de fracaso (85%) (30).

La utilización de CNAF en fases iniciales del proceso respiratorio (sobre todo en áreas fuera de la UCI) está altamente recomendada, pero en pacientes que evolucionan a SDRA, que requieren ingreso a UCI o tienen criterios de ventilación mecánica invasiva (VMI) con niveles elevados de PEEP, no parece ser efectiva. Otro escenario posible para su uso es tras el retiro de la VMI, como apoyo al weaning ventilatorio (31).

MONITORIA DE LAS CNAF

La monitoria de las CNAF es un punto de especial interés, Roca y cols. diseñaron un estudio para describir predictores tempranos que sirvan como herramienta en aquellos pacientes tratados con CNAF cursando insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica de etiología neumónica y que ante el fracaso de esta requieran VMI. Este estudio observacional prospectivo de 4 años involucró 2 centros e incluyó pacientes con neumonía grave tratados con CNAF. La falla del tratamiento se definió como la necesidad de VMI. El índice ROX se definió como la relación de la SaFi (oximetría de pulso/fracción de oxígeno inspirado) y la frecuencia respiratoria. El mejor punto de corte para el índice ROX se estimó en 4,88. En el modelo de riesgos proporcionales de Cox, un índice ROX mayor o igual a 4.88 medido después de 12 horas de CNAF se asoció significativamente con un menor riesgo de requerir VMI (23). $IROX = (SaO_2/FiO_2/FR) \geq 4,88$ a las 2, 6 y 12 horas es un buen predictor de que el paciente no

necesitará intubación orotraqueal. Valores entre 3,85 y 4,87 indican la necesidad de monitoreo estrecho y valores menores de 3,85 predicen un alto riesgo de necesidad de intubación (24,32). Cabe anotar que el retraso de la intubación orotraqueal en los pacientes que son candidatos a la misma se asocia con aumento de la mortalidad, resaltando con esto la importancia de hacer un seguimiento cuidadoso y de manera periódica en los usuarios de CNAF.

Los pacientes con CNAF pueden alcanzar tasas de éxito similares a los pacientes tratados con VMNI pero no hay estudios que comparen el uso de CNAF con VMI, por que los criterios de IOT y VMI no son los mismos o comparables a los del uso de las CNAF. La capacidad de describir predictores precisos de éxito y/o fracaso con la terapia de alto flujo puede permitir proceder a la IOT de manera rápida y oportuna en aquellos pacientes que probablemente fracasaran a la primera terapia. Los efectos deletéreos de la demora en la IOT pueden observarse en un trabajo realizado por Kang y cols. donde el retraso de la IOT se asoció con peores desenlaces. Dentro de sus resultados se describe que los pacientes intubados precozmente tenían menos mortalidad en UCI y mayor éxito en el momento del destete de la ventilación mecánica (33). En este mismo sentido, una publicación realizada por Strymf y cols., encontró una alta asociación con IOT en los pacientes que fueron tratados CNAF y presentaban asincronía toracoabdominal luego de 15-30 min de tratamiento. Asimismo, la Pa/Fi O₂ en la primera hora de tratamiento fue sustancialmente menor en el grupo que requirió ser llevado a VMI (34).

Es importante resaltar la importancia que tiene el uso de las CNAF en pacientes adecuadamente seleccionados, así como la monitorización y el seguimiento lineal en el tiempo de sus usuarios, garantizando con esto, ajustes en la terapia instaurada de acuerdo con la respuesta objetivamente evaluada y evitando retrasos en el inicio de la VMI que pudiesen entorpecer el pronóstico.

REFERENCIAS

1. Group AC-W. Australian and New Zealand Intensive Care Society (2020) ANZICS COVID-19 Guidelines). Melbourne: ANZICS http://cec.health.nsw.gov.au/data/assets/pdf_file/0004/572512/ANZICS-COVID-19-Guidelines-Version-1.pdf.
2. Metlay J, Waterer G, Long A, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; (200): 45–67.
3. Moreno R, Vincent JL, Matos R, et al: The use of maximum SOFA Score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. *Intensive Care Medicine* 1999; 25(7): 686-696
4. Cabré L, Mancebo JF, Solsona P, et al.: Multicenter study of the multiple organ dysfunction syndrome in intensive care units: the usefulness of Sequential Organ Failure assessment scores in decision making. *Intensive Care Med* 2005; 31(7): 927-933
5. Arts DG, de Kreizer NF, Vroom MB, de Jonge E.: Reliability and accuracy of Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scoring. *Crit Care Med* 2005; 33(9):1988-1993
6. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, et al.: Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med* 1998; 26(11):1793-1800
7. Peres Bota D, Melot Ch, Lopes Ferreira F, et al.: The Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) versus the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score in outcome prediction. *Intens Care Med* 2002; 20(11): 1619-1624
8. Singer, Mervyn. *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)* 2017
9. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:801–810
10. Center for Disease Control and Prevention (USA). Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Patients with Confirmed 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) or Persons Under Investigation for 2019-nCoV in Healthcare Setting. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/faq-sp.html#public-health-response>.
11. Accini Mendoza José Luis, Beltrán Nelly, Nieto Estrada Victor Hugo, Ramos Bolaños Elizabeth, Pizarro Gómez Camilo, Rebolledo Carlos et al. Declaración de consenso en medicina crítica para la atención multidisciplinaria del paciente con sospecha o confirmación diagnóstica de COVID-19. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.acci.2020.04.003> Goulden R, Hoyle MC, Monis J, Railton D, Riley V, Martin P, et al. qSOFA, SIRS and NEWS for predicting in-hospital mortality and ICU admission in emergency admissions treated as sepsis. *Emerg Med J*. 2018;35(6):345-9.
12. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, Brochard L, Brower R, Esteban A, Gattinoni L, Rhodes A, Slutsky AS, Vincent JL, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ranieri VM. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*. 2012 Oct;38(10):1573-82
13. Sweeney RM, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome, seminar. *Lancet*. 2016;388(10058):2416-2430.
14. Dhont et al, (2020) The pathophysiology of 'happy' hypoxemia in COVID-19, *Respiratory Research* 21:198 doi.org/10.1186/s12931-020-01462-5.
15. Yosida et al, Impact of spontaneous breathing during mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome, *Curr Opin Crit Care* 2019, 25:192–198, DOI:10.1097/MCC.0000000000000597
16. Domenico L. GRIECO, Patient self-inflicted lung injury: implications for acute hypoxemic respiratory failure and ARDS patients on non-invasive support, *Minerva Anestesiologica* 2019 September;85(9):1014-23.
17. Kallstrom TJ, American Association for respiratory care (AArc). AArc clinical practice guideline: oxygen therapy for adults in the acute care facility—2002 revision & update. *resp care*. 2002;47(6):717-720.
18. Rogers P. respiratory distress with arterial hypoxemia. in: Fink MP, Abraham e, Vincent J, Kochanek PM, eds. *textbook of critical care*. 5th ed. Philadelphia, PA: elsevier Saunders; 2005.
19. Leonard, Scott et al. Preliminary Findings on Control of Dispersion of Aerosols and Droplets During High Velocity Nasal Insufflation Therapy Using a Simple Surgical Mask *CHEST* 2020, Volume 0, Issue 0 (Article in press)
20. Urden ID, Stacy KM, Lough Me. *thelan's critical care nursing: Diagnosis and Management*. 5th ed. Mosby elsevier; 2006.

21. Pruitt Wc, Jacobs M. basics of oxygen therapy. nursing. 2003;33(10):43-45.
22. Corley A, Caruana LR, Barnett AG, Tronstad O, Fraser JF. Oxygen delivery through high-flow nasal cannulae increase end-expiratory lung volume and reduce respiratory rate in post-cardiac surgical patients. *British Journal of Anaesthesia* 2011, 107(6): 998-1004.
23. Roca O, Messika J, Caralt B, et al. Predicting success of high-flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxemic respiratory failure: The utility of the ROX index. *J Crit Care*. 2016 Oct;35:200-5. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.05.022.
24. Roca O, Caralt B, Messika J, et al. An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome hypoxemic respiratory failure: The utility of the ROX index. *J Crit Care*. 2016;35:200-205.
25. 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(5):CD010172
26. Wu, Z., & McGoogan, J. (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019(COVID-19) Outbreak in China. *JAMA*, 323(13): 1239.
27. Rali AS, Garies T, Narendra D, Patel P, Guntupalli K. Cánula nasal de alto flujo–COVID 19 y más. *Indian J Respir Care*. 2020; 9: 134–40.
28. Cinesi C, Peñuelas O, Luján M, Egea C, Masa JF, García J, et al. Recomendaciones de consenso respecto al soporte respiratorio no invasivo en el paciente adulto con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a infección por SARS-CoV-2. *Med Intensiva*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2020.03.005>.
29. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al., for the FLORALI Study Group and the REVA Network. High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *NEJM*. 2015;372:2185-96.
30. Rodríguez A, Moreno G, Gómez J, Carbonell R, Picó-Plana E, Benavent Bofill C, et al. Infección grave por coronavirus SARS-CoV-2: experiencia en un hospital de tercer nivel con pacientes afectados por COVID-19 durante la pandemia 2020. *Med Intensiva*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2020.05.018>.
31. Belenguer-Muncharaz A, Hernandez-Garcés H, López-Chicote C, Ribes-García S, Ochagavía-Barbarín J, Zaragoza-Crespo R. Eficacia de la ventilación no invasiva en pacientes ingresados por neumonía por SARS-CoV-2 en una unidad de cuidados intensivos. *Med Intensiva*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2020.08.011>.
32. Gürün Kaya A, Öz M, Erol S, Çiftçi F, Çiledag Aydın, Kaya A. High flow nasal cannula in COVID-19: a literature review. *Tuberk Toraks*. 2020;68(2):168-174.
33. Belley-Côté EP, Duceppe E, Whitlock RP (2015) High-flow nasal cannula oxygen in respiratory failure. *N Engl J Med* 373: 1373.
34. Sztymf B, Messika J, Mayot T, Lenglet H, Dreyfuss D, et al. (2012) Impact of high-flow nasal cannula oxygen therapy on intensive care unit patients with acute respiratory failure: a prospective observational study. *J Crit Care* 27: 324.e9-13.