

RECIBIDO:
8 noviembre 2021
APROBADO:
3 diciembre 2021

Rol de la cánula nasal de alto-flujo en contexto del COVID-19: revisión clínica

High-Flow Nasal Cannula in the Context of COVID-19: Clinical Review

Nicolás Colaianni-Alfonso[®], Guillermo Montiel, Ada Toledo, Mauro Castro-Sayat, Federico Herrera

Unidad de Soporte Ventilatorio No Invasivo (USoVNI), Hospital Agudos Juan A. Fernández. Buenos Aires, Argentina.

Nicolás Colaianni Alfonso
0000-0002-1521-7363

AUTOR CORRESPONSAL:
Nicolás Colaianni-Alfonso
nicolkf@gmail.com

Resumen

La pandemia causada por el coronavirus (COVID-19) tuvo un impacto en el sistema sanitario y causó colapso en distintos sectores hospitalarios. El tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica (IRAh) sigue siendo tema de debate, la cánula nasal de alto-flujo (CNAF) se ha postulado como tratamiento de primera línea en este escenario. Al revisar las publicaciones recientes que abordan específicamente la aplicación de CNAF en la IRAh por COVID-19, encontramos 34 publicaciones que incluyeron 4503 pacientes. Los resultados importantes que se reportan en la mayoría de las publicaciones son la tasa de éxito, es decir, evitar la intubación orotraqueal (IOT). Aquí revisaremos la evolución de la CNAF durante la pandemia, departamentos donde se aplicó la terapéutica, equipos generadores de alto-flujo utilizados y su aplicación en este contexto, así como la importancia de utilizar el índice de ROX. También describiremos las características clínicas de los pacientes que recibieron CNAF.

Palabras claves: COVID-19, insuficiencia respiratoria aguda, cánula nasal de alto-flujo, índice de ROX.

Abstract

The pandemic caused by the coronavirus (COVID-19) had an impact on the health-care system and caused a collapse in different hospital sectors. The treatment of acute hypoxemic respiratory failure (AhRF) is still under debate, and high-flow nasal cannula (HFNC) has been postulated as the first-line treatment in this scenario. Reviewing recent publications specifically addressing the application of HFNC in AhRF by COVID-19, we found 34 publications involving 4503 patients. The important outcomes reported in most publications are the success rate, i.e., avoidance of endotracheal intubation (ETI). Here we will review the evolution of HFNC during the pandemic, the departments where the therapeutics were applied, the high flow generator equipment used and its application in this context, as well as the importance of the use of the ROX index. We will also describe the clinical characteristics of the patients who received HFNC.

Keywords: COVID-19, Acute Respiratory Failure, High-Flow Nasal Cannula, ROX index.

Introducción

La pandemia causada por el coronavirus (COVID-19) tuvo un impacto en el sistema sanitario y causó colapso en distintos sectores hospitalarios. Esta enfermedad caracterizada por desencadenar insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica (IRAh) ya sea moderada o grave, el requerimiento de oxígeno, soportes respiratorios no invasivos (SRNI) o ventilación mecánica invasiva (VMi) han dejado un número sin precedentes de pacientes en estado crítico.

El tratamiento de la IRAh sigue siendo tema de debate, la CNAF se ha postulado como tratamiento de primera línea en este escenario.^{1,2} Además de posicionarse por encima de la oxigenoterapia convencional (TOC), se ha sugerido como alternativa a la ventilación mecánica no invasiva (VMNi) en un grupo bien seleccionado de pacientes con IRAh.³ Asimismo, la CNAF parece ser una opción en el tratamiento de estos pacientes, con un estricto monitoreo y selección adecuada del paciente.

Su implementación puede realizarse fuera de las

unidades de cuidados intensivos (UCI), aplicándose en unidades especializadas en el manejo respiratorio no invasivo, más conocidas como unidades de cuidados respiratorios intermedios (UCRI).⁴ Su utilización durante la primera ola de pandemia fue muy baja, dudas y controversias sobre su seguridad en cuanto bio-dispersión limitaron su uso.⁵

En esta revisión de 34 trabajos sobre CNAF en COVID-19 resumimos el rol de la CNAF en pacientes con IRAh. Revisaremos la evolución de la CNAF durante la pandemia, departamentos donde se aplicó la terapéutica, equipos generadores de alto-flujo utilizados y su aplicación en este contexto, así como la importancia de utilizar el índice de ROX. Además, describiremos las características clínicas de los pacientes que recibieron CNAF.

Evolución de la CNAF durante la pandemia

El brote ha provocado una explosión de investigaciones sobre el COVID-19. Hasta el 12 de marzo de 2020 se habían registrado 900 publicaciones.⁶ En este mismo sentido las publicaciones relacionadas a la utilización de la CNAF en este escenario fueron en crecimiento. En esta revisión observamos trece publicaciones en el año 2020⁷⁻¹⁹ y veinte en el año 2021.²⁰⁻³⁹ Sin embargo, el periodo en el que se llevaron a cabo los estudios fue mayormente en el año 2020.

En la Tabla 1 se resumen los estudios y características.

Departamentos donde se aplicó CNAF

Las unidades respiratorias de alta dependencia o por sus siglas en inglés High Dependency Unit (HDU) mejor conocidas como UCRI, ganaron popularidad en países europeos en las últimas décadas. Las UCRI se basan en ser un paso de transición entre las unidades de cuidados intensivos (UCI) y las salas convencionales de los hospitales (guardias generales, servicios de clínica médica, etc.). El objetivo fundamental de estas unidades es la monitorización cardiorrespiratoria y el tratamiento de la insuficiencia respiratoria mediante la utilización de soportes respiratorios no invasivos (SRNI).⁴⁰

En la era anterior a COVID-19, su uso principal ha sido el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda hipercápnica o crónica exacerbada, utilizando ventilación mecánica no invasiva (VMNi) y, más recientemente, la IRAh.⁴¹

En esta revisión se observó una tendencia a apli-

Tabla 1.

Características de los estudios citados

Autor	Referencia	Año	País	Tipo de estudio	Centro	n, estudio
Agaarwal	20	2021	India	Retrospectivo	monocéntrico	31
Beduneau	21	2021	Francia	Retrospectivo	multicéntrico	43
Calligaro	7	2020	Sudáfrica	Prospectivo	multicéntrico	293
Chandel	8	2020	EE. UU.	Retrospectivo	monocéntrico	272
Chavarria	22	2021	México	Prospectivo	monocéntrico	378
Demoule	9	2020	Francia	Retrospectivo	monocéntrico	146
Deng	23	2021	China	Retrospectivo	multicéntrico	110
Duan	24	2021	China	Retrospectivo	multicéntrico	66
Ehrmann	25	2021	Multinacional	Prospectivo	multicéntrico	1126
Ferrer	26	2021	España	Prospectivo	monocéntrico	85
Franco	10	2020	Italia	Retrospectivo	multicéntrico	163
García-Pereña	27	2021	España	Retrospectivo	monocéntrico	53
Goury	28	2021	Francia	Prospectivo	monocéntrico	42
Jackson	11	2020	EE. UU.	Retrospectivo	monocéntrico	70
Mejía	29	2021	Colombia	Retrospectivo	monocéntrico	60
Mellado-Artigas	30	2021	España	Prospectivo	multicéntrico	61
Hu	12	2020	China	Retrospectivo	multicéntrico	105
Patel	13	2020	EE. UU.	Retrospectivo	monocéntrico	104
Vianello	31	2021	Italia	Prospectivo	monocéntrico	93
Vianello	14	2020	Italia	Retrospectivo	monocéntrico	28
Wang	15	2020	China	Retrospectivo	multicéntrico	17
Xia	16	2020	China	Retrospectivo	multicéntrico	43
Xu	17	2020	China	Retrospectivo	multicéntrico	324
Bonnet	32	2021	Francia	Retrospectivo	multicéntrico	76
Sayan	33	2021	Turquía	Retrospectivo	monocéntrico	24
Ceylan	34	2021	Turquía	Retrospectivo	monocéntrico	41
Panadero	18	2020	España	Retrospectivo	monocéntrico	40
Colaïanni-Alfonso	35	2021	Argentina	Prospectivo	monocéntrico	113
Molini	36	2021	Argentina	Retrospectivo	multicéntrico	299
McDonough	19	2020	EE. UU.	Retrospectivo	monocéntrico	83
Grieco	37	2021	Italia	ECA	multicéntrico	55
Alshahrani	38	2021	Arabia Saudita	Prospectivo	monocéntrico	44
Katsuno	39	2021	Japón	Retrospectivo	monocéntrico	15

car CNAF fuera de las UCI, se reportaron trabajos realizados en UCRI y sectores como guardias generales o salas especializadas (HDU) para la atención de pacientes con IRAh secundaria a COVID-19. Se reservaron así las camas de UCI para aquellos pacientes críticamente enfermos.

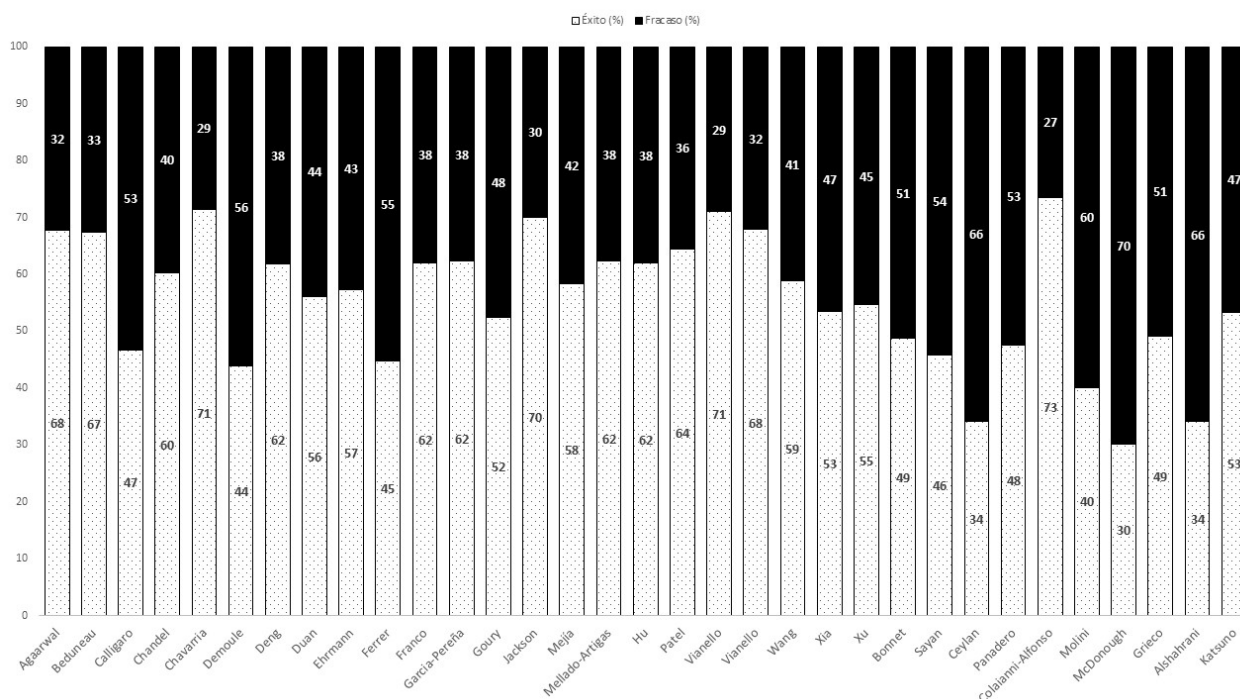
Equipos generadores de alto-flujo utilizados en los estudios

La aparición de la terapia con alto-flujo se remonta a 1999 cuando la empresa Vapotherm introdujo el con-

cepto de terapia de alto flujo humidificado y calentado a través de una cánula nasal, desarrollado originalmente para su uso en caballos de carreras.⁴² La HFNC se introdujo por primera vez en la práctica clínica a principios de la década del 2000 como un sistema no invasivo para tratar la apnea en recién nacidos prematuros.⁴³ En la actualidad, su uso fue en creces durante las últimas décadas.⁴⁴ En el mercado solo existían dos distribuidores de alto-flujo, Fisher and Paykel (F&P) y Vapotherm. Con la rápida aparición del COVID-19 comenzaron a emerger nuevos dispositivos. Pese a esto, Fisher and Paykel (F&P) sigue lide-

Figura 1.

Principales resultados de la cánula nasal de alto flujo en los estudios publicados por COVID-19



rando el mercado en cuanto a la selección de sus dispositivos en los diferentes estudios. En esta revisión, se observó una gran utilización de equipos F&P. Los trabajos que reportaron los equipos generadores de alto-flujo fueron 20 de 34, los equipos de Fisher & Paykel (F&P) fueron mayormente utilizados (20), seguido por Vapotherm, Respirecare, Micomme, Inspired (2), Draeger (1) y otros.

Aplicación de la CNAF durante la pandemia

El propósito de utilizar CNAF en la IRAh es aumentar la presión en la vía aérea, consecuentemente, aumentar el volumen pulmonar al final de la espiración, aumentar el reclutamiento y compliance pulmonar. Esto impacta en la clínica del paciente, al disminuir el impulso respiratorio, la frecuencia respiratoria (FR), el volumen minuto, el trabajo respiratorio y el esfuerzo. Su particular confort hace a la CNAF una opción agradable para los pacientes que no toleran la VM-Ni.⁴⁵

Al revisar las publicaciones recientes que abordan específicamente la aplicación de CNAF en la IRAh por COVID-19, encontramos 34 publicaciones que incluyeron 4.503 pacientes.⁷⁻³⁹

Los resultados importantes que se reportan en la mayoría de las publicaciones son la tasa de éxito, es decir, evitar la intubación orotraqueal (IOT) que se ha

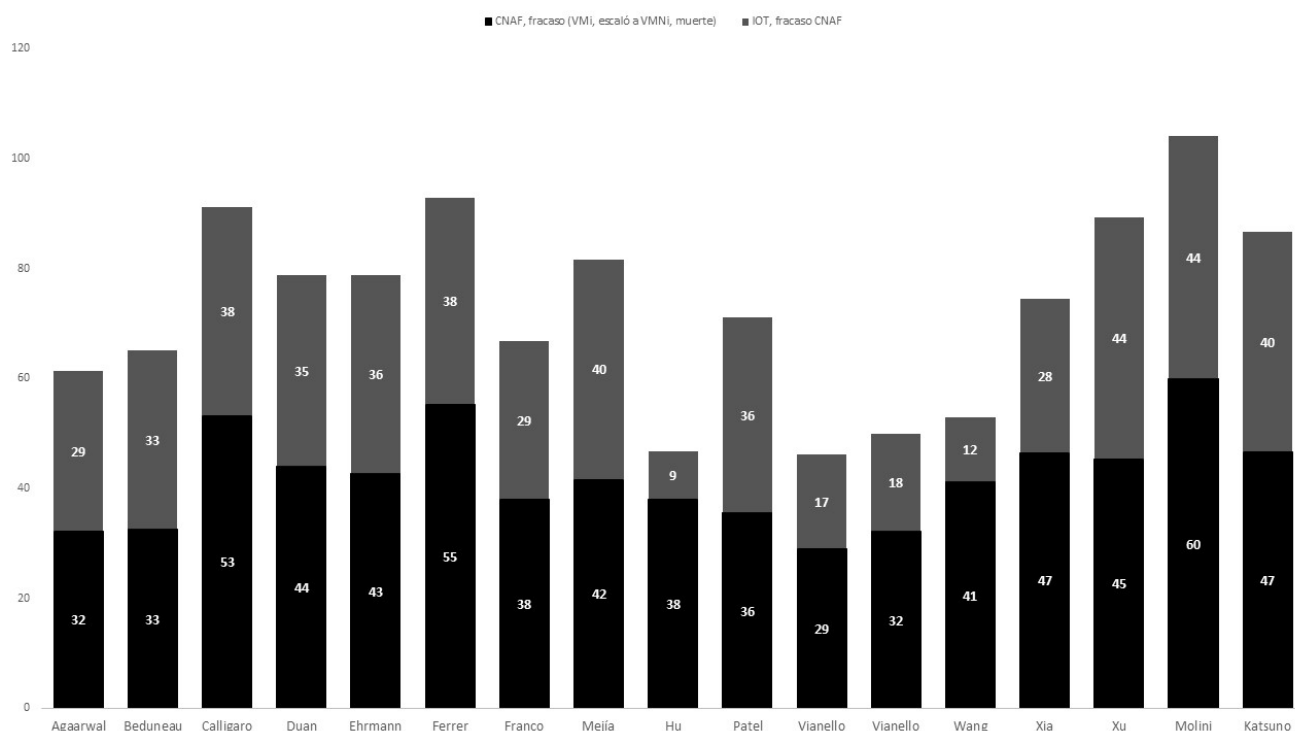
registrado en un 56% (2.538/4.503) respectivamente, cuando se consideró fracaso el requerimiento de escalar tratamiento con VMNi, IOT o muerte por todas las causas (Figura 1). En contraste, cuando se consideró fracaso (grupo que requirió IOT) y no se tuvieron en cuenta los pacientes con orden de no IOT (ONI), la tasa de éxito de la CNAF se reflejó en un 62% (Figura 2). Registramos un 5% de pacientes con orden de ONI (210/4.503). En cuanto a la necesidad de escalar tratamiento se evidenció un 10% (442/4.503).

Para una mejor interpretación del rol de la CNAF en este contexto, recopilamos los datos disponibles sobre su empleo en cuanto a los flujos utilizados. Treinta trabajos reportaron los flujos utilizados, en promedio el flujo máximo fue de 56 L/m, mientras que el mínimo fue de 39 L/m.

La relación PaO₂/FiO₂ (P/F) se registró en 20 trabajos, que van desde una media de 134 (mínimo 68, máximo 238), otros 10 trabajos evaluaron la relación SaO₂/FiO₂ (S/F) con una media de 139 (mínimo 102, máximo 192). Para una mejor interpretación, se clasificaron estos valores según la definición de Berlín en cuanto a la oxigenación (leve, moderado, severo).⁴⁶ El 4% presentó una alteración leve de la oxigenación, 41% moderado y 55% severo.

Otro punto de interés fue el tiempo hasta la IOT, 20 trabajos informaron el promedio hasta el desenlace IOT, este fue de 2 días (mínimo 12 horas, máximo

Figura 2.
Fracasos según desenlace



4 días). La duración media de uso de la CNAF, descrita en 21 trabajos, fue de 5 días (mínimo 3 días, máximo 12 días).

La estancia hospitalaria, reportada en 18 trabajos, arrojó una media de 19 días (mínimo 11 días, máximo 28 días).

Las terapias complementarias como la aplicación de prono vigil (PV), se registraron en 9 trabajos. No se mencionó la utilización de sedación en ningún informe.

En cuanto a los tratamientos con fármacos, se reportó la utilización de esteroides sistémicos en 19 trabajos, utilización de profilaxis para tromboembolismo pulmonar y terapia de anticoagulación en 6 trabajos.

Solo 4 trabajos de 34 reportaron contagios en los departamentos donde se aplicó CNAF. Se registraron 44 trabajadores que arrojaron test positivo para COVID-19 en un total de 1.219 personales de salud, esto arroja un porcentaje de 4% de contagio.

La mortalidad global hospitalaria se registró en un 23% (1.057/4.053).

La importancia del monitoreo a través del índice de ROX

El índice ROX (iROX) se define como la relación entre la oximetría de pulso / fracción de oxígeno inspirado

(SpO_2 / FiO_2) y la frecuencia respiratoria (FR). Roca et al. identificaron pacientes con alto riesgo de falla a la CNAF cuando este índice era $< 4,88$ a las 12 horas.⁴⁷ Sin embargo, solo 15 trabajos utilizaron el iROX como predictor de fracaso para esta población. Los valores de corte fueron distintos, al igual que los tiempos de corte para predecir el fracaso. Un reciente metaanálisis logró evidenciar en el subgrupo que utilizó un iROX > 5 mayor precisión discriminadora para predecir los fracasos [AUC (area under curve), 0,87 (IC del 95%, 0,83 a 0,89)] en comparación con un valor de corte ≤ 5 [AUC, 0,76 (IC del 95%: 0,72 a 0,80)], respectivamente con un valor de $p = 0,002$.⁴⁸

Características clínicas de los pacientes tratados con CNAF

Los pacientes presentaron una edad media de 63 años (mínimo 52 años, máximo 71 años), el 66% eran hombres (2.968/ 4.503). De los 34 trabajos, 28 reportaron el índice de masa corporal (IMC), este arrojó un promedio de 28 kg/m^2 (mínimo 24 kg/m^2 , máximo 32 kg/m^2). Las comorbilidades registradas fueron diabetes mellitus (23%), hipertensión arterial (21%), obesidad (20%), enfermedades cardiovasculares (9%), enfermedades pulmonares (6%) y sin historia de enfermedad previa (6%).

En cuanto a las puntuaciones de gravedad, los autores toman distintas escalas: APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) es la más utilizada y reportada en 10 trabajos de 34, en promedio esta fue de 12 puntos (mínimo 8 puntos, máximo 23 puntos); el SOFA (Acute Organ System Failure) registrado en 28 trabajos, mostró en promedio de 3 puntos (mínimo 2 puntos, máximo 5); el SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) se registró en 4 trabajos, la media fue de 31 puntos (mínimo 29 puntos, máximo 36).

Los parámetros clínicos al ingreso en los distintos departamentos arrojaron una frecuencia respiratoria (FR) media de 27 rpm, (mínimo 22 rpm, máximo 33 rpm), registrada en 20 trabajos. La frecuencia cardíaca de ingreso se reportó en 14 trabajos, media de 87 lpm (mínimo 77 lpm, máximo 98 lpm). La SpO₂ promedio reportada en 26 trabajos fue de 90% (mínimo 86%, máximo 95%).

Conclusión

Aunque la utilización de la CNAF ha demostrado ser una herramienta eficaz en el tratamiento de la IRAh secundaria a COVID-19, son necesarios más estudios diseñados para abordar cuestiones importantes olvidadas durante la pandemia, además de poder adaptar e individualizar mejor cada tratamiento. Es importante que los investigadores incluyan indicadores relevantes como los que incluimos en esta revisión.

Conflictos de interés: los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

Contribución de los autores: todos los autores contribuyeron de manera equitativa en la selección y resumen de los trabajos.

El editor en jefe, Dr. Francisco Arancibia, aprobó este trabajo.

Referencias

1. Rochwerg B, Einav S, Chaudhuri D et al. The role for high flow nasal cannula as a respiratory support strategy in adults: a clinical practice guideline. *Intensive Care Med* 2020; 17:46:2226-37.
2. Oczkowski S, Ergon B, Bos L et al. ERS Clinical Practice Guidelines: high-flow nasal cannula in acute respiratory failure. *Eur Resp J [Internet]*. [Consultado 8 Nov 2021]. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/early/2021/09/29/13993003.01574-2021>
3. Frat J-P, Thille AW, Mercat A et al. High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *New Eng J Med* 2015; 372:2185-96.
4. Frades SH, de Miguel MPC, Prieto AN et al. The Role of Intermediate Respiratory Care Units in Preventing ICU Collapse during the COVID Pandemic. *Int J Respir Pulm Med* 2020; 7:147. doi: [org/10.23937/2378-3516/1410147](https://doi.org/10.23937/2378-3516/1410147)
5. Li J, Fink JB, Ehrmann S. High-flow nasal cannula for COVID-19 patients: low risk of bio-aerosol dispersion. *Eur Resp J [Internet]*. [Consultado 1 Enero 2020]. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/early/2020/04/08/13993003.00892-2020>
6. Callaway E, Cyranoski D, Mallapaty S, Stoye E, Tolleson J. The coronavirus pandemic in five powerful charts. *Nature* 2020; 18:579:482-3.
7. 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. *EclinicalMedicine* 2020; 5:0(0).
8. 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* 2020; 16:66:909-19.
9. 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; 1:202:1039-42.
10. Franco C, Facciolo N, Tonelli R et al. Feasibility and clinical impact of out-of-ICU non-invasive respiratory support in patients with COVID-19 related pneumonia. *Eur Resp J* 2020; 3:2002130.
11. Jackson JA, Trump MW, Oetting TW, Spilman SK, Pelaez CA. High Flow Nasal Cannula for Acute Hypoxic Respiratory Failure in COVID-19. *Respir Care* 2020; 65(10). [Internet]. [Consultado 8 Nov 2021]. Disponible en: http://rc.rcjournal.com/content/65/Suppl_10/3448481
12. 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;20:1.
13. Patel M, Gangemi A, Marron R et al. Retrospective analysis of high flow nasal therapy in COVID-19-related moderate-to-severe hypoxaemic respiratory failure. *BMJ Open Respiratory Research* 2020;7:e000650.
14. Vianello A, Arcaro G, Molena B et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy to treat patients with hypoxemic acute respiratory failure consequent to SARS-CoV-2 infection. *Thorax [Internet]*. [Consultado 23 Jul 2020]. Disponible en: <https://thorax.bmj.com/content/early/2020/07/23/thoraxjnl-2020-214993.citation-tools>
15. 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; 30:10(1).
16. Xia J, Zhang Y, Ni L et al. High-Flow Nasal Oxygen in Coronavirus Disease 2019 Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Multicenter, Retrospective Cohort Study*. *Crit Care Med* 2020; 20:48:e1079-86.
17. Xu J, Yang X, Huang C et al. A Novel Risk-Stratification Models of the High-Flow Nasal Cannula Therapy in COVID-19 Patients With Hypoxemic Respiratory Failure. *Frontiers in Medicine* 2020; 8:7.
18. Panadero C, Abad-Fernández A, Rio-Ramirez MT et al. High-flow nasal cannula for Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) due to COVID-19. *Multidiscip Resp Med* 2020;16:15(1).
19. McDonough G, Khaing P, Treacy T, McGrath C, Yoo EJ. The Use of High-Flow Nasal Oxygen in the ICU as a First-Line Therapy for Acute Hypoxemic Respiratory Failure Secondary to Coronavirus Disease 2019. *Critical Care Explorations* 2020;2:e0257.
20. Aggarwal A, Arora U, Mittal A et al. Use of HFNC in COVID-19 patients in non-ICU setting: Experience from a tertiary referral centre of north India and a systematic review of literature. *MedRxiv* 2021; 21259045. Doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.23.21259045>.
21. Beduneau G, Boyer D, Guitard P-G et al. Covid-19 severe hypoxemic pneumonia: A clinical experience using high-flow nasal oxygen therapy as first-line management. *Respir Med* 2021;80:100834.
22. Chavarria AP, Lezama ES, Navarro MG et al. High-flow nasal cannula therapy for hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19. *TAI* 2021;8:204993612110429.

23. Deng L, Lei S, Jiang F et al. The Outcome Impact of Early vs Late HFNC Oxygen Therapy in Elderly Patients with COVID-19 and ARDS. 2020. DOI: 10.1101/2020.05.23.20111450
24. Duan J, Zeng J, Deng P et al. High-Flow Nasal Cannula for COVID-19 Patients: A Multicenter Retrospective Study in China. *Front Mol Biosci* 2021;8:639100 [Internet]. [Consultado 8 Nov 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33928119/>
25. Ehrmann S, Li J, Ibarra-Estrada M et al. Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial. *Lancet Respir Med* 2021;0. [Internet]. [Consultado 13 Sep 2021]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(21\)00356-8/fulltext#seccesstitle70](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(21)00356-8/fulltext#seccesstitle70)
26. Ferrer S, Sancho J, Bocigas I, Bures E, Mora H, Monclou E, et al. ROX index as predictor of high flow nasal cannula therapy success in acute respiratory failure due to SARS-CoV-2. *Respiratory Medicine* [Internet]. 2021 Oct 6 [cited 2021 Nov 8];189:106638. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34634500/>
27. García-Pereña L, Ramos Sesma V, Tornero Divieso ML, Lluna Carrascosa A, Velasco Fuentes S, Parra-Ruiz J. Benefits of early use of high-flow-nasal-cannula (HFNC) in patients with COVID-19 associated pneumonia. *Medicina Clínica* 2021;S0025-7753(21)003225. [Internet]. [Consultado 8 Nov 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34218943/>
28. Goury A, Moussanang J, Bard M et al. Predictive factors associated with high-flow nasal cannula success for COVID-19-related acute hypoxemic respiratory failure. *Health Sci Rep* 2021;7:4(2).
29. Ángel Mejía VE, Arango Isaza D, Fernández Turizo MJ, Vasquez Trespalacios EM, Rincón JA. High flow nasal cannula useful for severe SARSs-CoV-2 pneumonia. *Med Intensiva (Engl Ed)* 2021; 10:S0210-5691(21)00006-1. doi: 10.1016/j.medin.2021.01.002.
30. Mellado-Artigas R, Ferreyro BL, Angriman F et al. High-flow nasal oxygen in patients with COVID-19-associated acute respiratory failure. *Critical Care* 2021; 11:25(1).
31. Vianello A, Turrin M, Guarnieri G et al. Prone Positioning Is Safe and May Reduce the Rate of Intubation in Selected COVID-19 Patients Receiving High-Flow Nasal Oxygen Therapy. *J Clin Med* 2021;10:3404.
32. 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(1).
33. Sayan İ, Altınay M, Çınar AS et al. Impact of HFNC application on mortality and intensive care length of stay in acute respiratory failure secondary to COVID-19 pneumonia. *Heart & Lung* 2021; 50(3):425-9. [Internet]. [Consultado 8 Nov 2021] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7874976/>
34. Ceylan İ, Sayan HE, Ökmen K, Öylevi U. The role of ROX and mROX indices in predicting intubation in COVID 19 patients treated with high flow nasal oxygen in Intensive Care Unit. *J Clin Med Kaz* 2021; 18:18-22 [Internet]. [Consultado 11 Oct 2021]. Disponible en: <https://www.clinmedkaz.org/download/the-role-of-rox-and-mrox-indices-in-predicting-intubation-in-covid-19-patients-treated-with-high-10932.pdf>
35. Colaïanni-Alfonso N, Montiel G, Castro-Sayat M et al. Combined Noninvasive Respiratory Support Therapies to Treat COVID-19. *Respir Care* 2021; 09162 [Internet]. [Consultado 8 Nov 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34290078/>
36. Molini W, Gonzalez R, Villalba L et al. Terapia Nasal de Alto Flujo en Insuficiencia Respiratoria Grave por Sars-Cov-2. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2021 adelantos de publicación. [Internet]. Disponible en: https://www.medicinabuenaaires.com/revistas/vol81-21/destacado/original_7614.pdf
37. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M et al. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen on Days Free of Respiratory Support in Patients With COVID-19 and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure. *JAMA* 2021; 4:325(17):1731.
38. Alshahrani MS, Alshaqqaq HM, Alhumaid J et al. High-Flow Nasal Cannula Treatment in Patients with COVID-19 Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Prospective Cohort Study. *SJMMS* 2021;9:215-22. [Internet]. [Consultado 8 Nov 2021] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8474003/>
39. Katsuno T, Suzuki M, Hojo M et al. Clinical experience with high-flow nasal cannulas for coronavirus disease 2019 patients in Japan. *Respir Investig* 2021;59:569-72. [Internet]. [Consultado 8 Nov 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7997600/>
40. Masa JF, Patout M, Scala R, Winck JC. Reorganizing the respiratory high dependency unit for pandemics. *Expert Rev Respir Med* 2021; 29:1-11. doi: 10.1080/17476348.2021.1997596
41. Heili-Frades S, Carballosa de Miguel MDP, Naya Prieto A et al. Análisis de costes y mortalidad de una unidad de cuidados intermedios respiratorios. ¿Es realmente eficiente y segura? *Arch Bronconeumol* 2019;55:634-41.
42. Blackmer RH, Hedman JW. Method and apparatus for pulmonary and cardiovascular conditioning of racehorse and competition animals. [Internet]. [Consultado 8 Nov 2021]. Disponible en: <https://patents.google.com/patent/CA1249190A/en>
43. Sreenan C, Lemke RP, Hudson-Mason A et al. High-flow nasal cannulae in the management of apnea of prematurity: a comparison with conventional nasal continuous positive airway pressure. *Pediatrics* 2001; 107: 1081-1083.
44. Spicuzza L, Schisano M. High-flow nasal cannula oxygen therapy as an emerging option for respiratory failure: the present and the future. *Ther Adv Chronic Dis* 2020;11:204062232092010.
45. Ricard J-D, Roca O, Lemiale V et al. Use of nasal high flow oxygen during acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2020; 8:46:2238-47.
46. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; 20:307(23):2526-33. doi: 10.1001/jama.2012.5669. PMID: 22797452.
47. 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 Resp Crit Care Med* 2019;199:1368-76.
48. Prakash J, Bhattacharya PK, Yadav AK, Kumar A, Tudu LC, Prasad K. ROX index as a good predictor of high flow nasal cannula failure in COVID-19 patients with acute hypoxemic respiratory failure: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2021;66:102-8.