



Original article

Todos los caminos llevan a Roma: resultados de las terapias respiratorias no invasivas aplicadas en un centro terciario sin Unidad de Cuidados Intermedios durante la pandemia de COVID-19



Daniel López-Padilla^{a,b,*}, José Rafael Terán Tinedo^{a,c,d}, Soledad López-Martín^{a,b}, Francisco José Caballero Segura^a, Virginia Gallo González^a, Beatriz Recio Moreno^{a,c}, Zichen Ji^{a,c,d}, Christian Castro Riera^{a,c}, Elena Ojeda Castillejo^{a,b}, Manuel Desco Menéndez^{d,e,f,g}, Paola Benedetti^a, Alicia Cerezo Lajas^a, Javier de Miguel Díez^{a,c,d}, Irene Milagros Domínguez Zabaleta^a, Alicia Ferreira Moreno^a, Marta Fuentes Alonso^a, Julia García de Pedro^{a,c}, Javier García López^{a,c}, Walther Iván Girón Matute^{a,c,d}, Rosa M. Gómez García^a, Katuska Liendo Martínez^a, Alicia Oliva Ramos^{a,c}, Virginia Parra León^a, Fernando Pedraza Serrano^a, Gema Sánchez Muñoz^a, Pilar Sanz Sanz^a, Sergio Suárez Escudero^a, Julio Vargas Espinal^a, Iago Sousa Casanovas^{c,h}, Felipe Díez-del Hoyo^{c,h} y Luis Puente Maestú^{a,c}

^a Servicio de Neumología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^b Spanish Sleep Network

^c Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^d Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, España

^e Departamento de Bioingeniería e Ingeniería Aeroespacial, Universidad Carlos III de Madrid, Madrid, España

^f Consorcio CIBER de salud mental (CIBERSAM), España

^g Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España

^h Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de septiembre de 2020

Aceptado el 11 de noviembre de 2020

On-line el 8 de enero de 2021

Palabras clave:

Terapia de alto flujo con cánula nasal
Presión positiva continua en la vía aérea
COVID-19

R E S U M E N

Introducción: Las terapias respiratorias no invasivas (TRNI) fueron ampliamente utilizadas en la primera ola de la pandemia de COVID-19, en escenarios distintos según los medios disponibles. El objetivo fue presentar la supervivencia a 90 días y los factores asociados a esta de los pacientes tratados con TRNI en un centro de tercer nivel sin Unidad de Cuidados Respiratorios Intermedios. Como objetivo secundario comparar los resultados obtenidos de las distintas terapias.

Métodos: Estudio observacional de pacientes tratados con TRNI fuera de un ambiente de Cuidados Intensivos o Unidad de Cuidados Respiratorios Intermedios, diagnosticados de COVID-19 y con síndrome de distrés respiratorio agudo por criterios radiológicos y de ratio SpO_2/FiO_2 . Se desarrolló un modelo multivariante de regresión logística para determinar las variables independientemente asociadas, y se compararon los resultados de la terapia de alto flujo con cánula nasal y la presión positiva continua en la vía aérea.

Resultados: Se trataron 107 pacientes y sobrevivieron 85 (79,4%) a los 90 días. Antes de iniciar la TRNI el ratio medio de SpO_2/FiO_2 fue de $119,8 \pm 59,4$. Un mayor score de SOFA se asoció significativamente a la mortalidad (OR 2,09; IC95% 1,34 – 3,27), mientras que la autoproneación fue un factor protector (OR 0,23; IC95% 0,06 – 0,91). La terapia de alto flujo con cánula nasal fue utilizada en 63 sujetos (58,9%), y la presión positiva continua en la vía aérea en 41 (38,3%). No se encontraron diferencias entre ellas.

Conclusión: Aproximadamente cuatro de cada cinco pacientes tratados con TRNI sobrevivieron a los 90 días, y no se encontraron diferencias significativas entre la terapia de alto flujo con cánula nasal y la presión positiva continua en la vía aérea.

© 2021 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lopez.padilla84@gmail.com (D. López-Padilla).

Keywords:
High flow nasal cannula
CPAP
COVID-19

All Roads Lead to Rome: Results of Non-Invasive Respiratory Therapies Applied in a Tertiary-Care Hospital Without an Intermediate Care Unit During the COVID-19 Pandemic

A B S T R A C T

Introduction: Non-invasive respiratory therapies (NRT) were widely used in the first wave of the COVID-19 pandemic in different settings, depending on availability. The objective of our study was to present 90-day survival and associated factors in patients treated with NRT in a tertiary hospital without an Intermediate Respiratory Care Unit. The secondary objective was to compare the outcomes of the different therapies.

Methods: Observational study of patients treated with NRT outside of an intensive care or intermediate respiratory care unit setting, diagnosed with COVID-19 and acute respiratory distress syndrome by radiological criteria and SpO₂/FiO₂ ratio. A multivariate logistic regression model was developed to determine independently associated variables, and the outcomes of high flow nasal cannula and continuous positive airway pressure were compared.

Results: In total, 107 patients were treated and 85 (79.4%) survived at 90 days. Before starting NRT, the mean SpO₂/FiO₂ ratio was 119.8 ± 59.4. A higher SOFA score was significantly associated with mortality (OR 2.09; 95% CI 1.34-3.27), while self-pronation was a protective factor (OR 0.23; 95% CI 0.06-0.91). High flow nasal cannula was used in 63 subjects (58.9%), and continuous positive airway pressure in 41 (38.3%), with no differences between them.

Conclusion: Approximately 4 out of 5 patients treated with NRT survived to 90 days, and no significant differences were found between high flow nasal cannula and continuous positive airway pressure.

© 2021 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

En los momentos iniciales de incertidumbre por la pandemia de COVID-19 se llegó a dudar de la eficacia de las terapias respiratorias no invasivas (TRNI), como la terapia de alto flujo con cánula nasal (TAFCN) o la presión positiva, por sus pobres resultados con virus similares y por el riesgo de contagio al personal sanitario^{1,2}. No obstante, haya sido por pura necesidad ante la falta de camas en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), por sentido común o por instinto de supervivencia, fueron utilizadas ampliamente y ahora se sabe que tuvieron un papel importante^{3,4}. Un metaanálisis reciente concluyó que un 19% de los pacientes hospitalizados requirieron algún tipo de TRNI⁵ y más aún, para responder a la pregunta sobre su utilidad en el escenario de un ensayo clínico, otro metaanálisis ha concluido que cualquier TRNI es superior a la oxigenoterapia convencional en el escenario de cualquier síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)⁶.

En el contexto de la avalancha de pacientes experimentada en marzo de 2020 en Lombardía o Madrid, los Servicios de Neumología se vieron obligados a cerrar filas frente a la COVID-19, en el intento de sobrevivir fuera de un ambiente de Cuidados Intensivos, por la falta de recursos y por el conocimiento previo de las TRNI. Fue así como se puso en boga el desarrollo de Unidades de Cuidados Respiratorios Intermedios (UCRI) para tratar a estos pacientes en la mayor parte de los centros hospitalarios⁷, pero no en todos. El objetivo principal del estudio fue describir la experiencia de un centro de tercer nivel que no contó con una UCRI ni con la centralización de estas terapias en una planta de Neumología, en términos de supervivencia de los pacientes tratados con TRNI a 90 días y los factores asociados a esta. Como objetivos secundarios, comparar los resultados obtenidos entre la TAFCN y la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP).

Metodología

Diseño del estudio

Estudio observacional, descriptivo y prospectivo de la cohorte COVID-19 de pacientes consecutivos con insuficiencia respiratoria hipoxémica grave secundaria a un SDRA, tratados con TRNI por el Servicio de Neumología de un hospital terciario de Madrid, España, con un área de aproximadamente 350.000 habitantes. El hospital habitualmente alberga 1.349 camas, incluidas 23 en la UCI, aunque dadas las circunstancias de la pandemia incrementó su capacidad a 1.565 camas, 134 de estas en un ambiente de UCI, con un pico de 1.171 pacientes con COVID-19 ingresados simultáneamente el 29 de marzo de 2020. La cohorte de estudio fue recogida entre el 15 de marzo y 15 de abril, y el seguimiento finalizó el 30 de julio de 2020. El estudio siguió las recomendaciones contenidas en la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética local, quien dispuso el consentimiento informado escrito en vista de la premura del escenario. La redacción del manuscrito siguió la última versión de la Iniciativa STROBE⁸. Los criterios de inclusión fueron: a) sujetos > 18 años; b) reacción en cadena de polimerasa positiva para SARS-CoV-2 en exudado nasofaríngeo; c) infiltrado intersticial o alveolar bilateral documentado mediante radiografía o tomografía computarizada; y d) ratio de saturación por pulsioximetría (SpO₂)/fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) < 315. Los criterios de exclusión fueron: a) necesidad de ingreso en UCI para ventilación invasiva sin TRNI previa o la administración de esta durante menos de treinta min con necesidad urgente de intubación orotraqueal; b) edad mayor de 90 años; c) deterioro cognitivo grave; y d) dependencia para las actividades básicas de la vida diaria. Se utilizó el cociente SpO₂/FiO₂ en lugar del habitualmente utilizado de presión arterial de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno (PaO₂/FiO₂) dada la imposibilidad

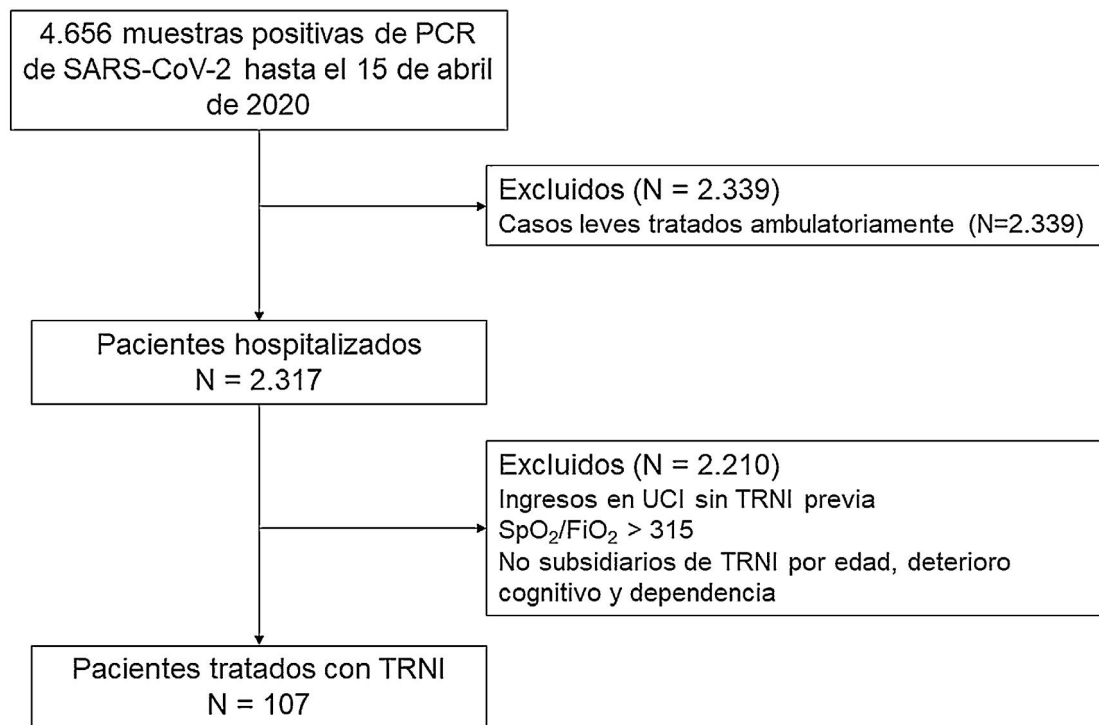


Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio.

de obtener muestras arteriales en el contexto de la catástrofe y la dispersión de los pacientes. El diagrama de flujo de pacientes se presenta en la [figura 1](#).

Las TRNI incluyeron TAFCN, CPAP y ventilación mecánica no invasiva (VMNI). El tipo de terapia fue elegido según la disponibilidad de dispositivos, y se administró en cualquier cama del hospital. El dispositivo de TAFCN utilizado fue el AIRVO2® (Fisher and Pykel, Auckland, NZ), mientras que la CPAP o VMNI fue administrada con los respiradores V60®, V680®, Trilogy® EVO, Trilogy® 100 (Philips Respironics, Murrysville, PA, EE. UU.), Astral® 150 (ResMed, San Diego, CA, EE. UU.), EOVE® 150 (Air Liquide, Paris, Francia), y YH-730® (Yuwell, Danyang, China). La TAFCN se empleó de forma continua, con desescaladas de 5-10% diarios de flujo o FiO₂ si la condición clínica del paciente lo permitía. La CPAP se administró en un protocolo de dos h en la mañana, dos h en la tarde y toda la noche para garantizar la tolerancia a la terapia, y si la SpO₂/FiO₂ permitía descansos a oxigenoterapia convencional porque se empezó a aplicar a partir de los últimos días de marzo como terapia precoz. En los casos con SpO₂/FiO₂ < 100 se propuso de manera continua o con descansos a TAFCN si se disponía del dispositivo. Además, fueron aplicados con tubuladura única con fuga pasiva previamente filtrada para virus con una eficacia del 99,999%, con mascarilla oronasal en la totalidad de casos, y con la adición de oxígeno suplementario a través del mezclador interno de la máquina o con una pieza adaptadora. Se consideró que una TRNI fue bien tolerada si el paciente pudo cumplir más de 24 h de tratamiento. No se reportaron problemas del suplemento de oxígeno en el hospital.

La autopronación consciente se propuso a todos los pacientes sobre todo a partir de la última semana de marzo, cuando se tuvo alguna experiencia *vox populi* de que mejoraba el intercambio gaseoso. No se siguió un protocolo definido, pero se incluyeron todos los pacientes que pudieron autopronarse al menos tres h

por turno y toda la noche. El personal sanitario involucrado en el tratamiento utilizó los equipos de protección individual con la mayor seguridad posible, y la monitorización disponible fue con pulsioximetría continua en aproximadamente dos tercios de los casos. El ingreso en UCI de los pacientes más graves con fallo de otros órganos o no respondedores a TRNI fue discutido con un equipo multidisciplinar de Medicina Intensiva y Anestesiología, en función del pronóstico y evidentemente de la disponibilidad de camas. Los datos fueron obtenidos de los registros electrónicos del centro, que fueron revisados por dos investigadores independientes (DLP y JTT) para reducir la posibilidad de sesgo.

Variables analizadas

Variables resultado. La variable principal fue la supervivencia a 90 días después del inicio de TRNI y los factores asociados a esta. Para tal efecto, se recogieron variables clínicas, analíticas, terapéuticas, y las asociadas a las TRNI. Clínicas: edad, sexo, hipertensión arterial, diabetes, obesidad, enfermedad coronaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad⁹, fecha de ingreso, fecha del inicio de síntomas, criterio de IOT. Analíticas: conteo absoluto de linfocitos, D-dímero, lactato deshidrogenasa, proteína C-reactiva, y ferritina. Terapéuticas: hidroxyclorequina, lopinavir/ritonavir, azitromicina, corticosteroides, tocilizumab, anakinra e interferón beta. Sobre las TRNI: índice ROX¹⁰ en los pacientes tratados con TAFCN, puntuación del Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA) antes del tratamiento, fecha de inicio y fin de la TRNI, ratio SpO₂/FiO₂ antes del tratamiento, y las h 1, 24, 48 y 72 después de haberse iniciado. Otros tratamientos de soporte como la autopronación o la sedación ligera con morfina y midazolam fueron registrados. También documentaron los contagios de COVID-19 del personal sanitario involucrado directamente en la administración de las TRNI.

Estadística

Las características basales se presentan de acuerdo con los objetivos del estudio. Las variables cualitativas se presentan como n (%) y las cuantitativas como medias \pm desviaciones estándar, o medianas (rango intercuartílico) según sea el caso. La normalidad de las distribuciones fue evaluada mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las diferencias entre variables cuantitativas fueron analizadas con la prueba de t de Student o la U de Mann-Whitney si la distribución era normal o no, respectivamente. Las variables cuantitativas se compararon con la prueba de chi-cuadrado y la corrección exacta de Fisher. Las variables asociadas con un valor de $p \leq 0,10$ a la variable resultado en un modelo de regresión logística sin ajustar fueron incluidas en el modelo multivariante. Los resultados son expresados como odds ratio (OR) e intervalo de confianza al 95% (IC95%), y un valor de $p \leq 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Como análisis de sensibilidad, se compararon los subgrupos de pacientes con y sin indicación de IOT, y se analizaron las características de los pacientes sobrevivientes y fallecidos en cada uno de ellos. El análisis estadístico fue realizado con el programa SPSS, versión 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Resultados

Se incluyeron 107 sujetos en el estudio. La edad media fue de $62,8 \pm 13,2$ años, y 70 fueron hombres (65,4%). Antes de iniciar la TRNI la puntuación media de SOFA fue de $4,7 \pm 1,5$ y la ratio media de SpO_2/FiO_2 fue de $119,8 \pm 59,4$, mientras que 77 sujetos presentaban una ratio $SpO_2/FiO_2 < 100$ (71,9%). Después de 90 días la supervivencia fue del 79,4% con 85 individuos vivos. Ochenta pacientes habían sido dados de alta (74,8%) y seis permanecían ingresados (5,6%). Un fallecimiento ocurrió en domicilio por progresión de un glioblastoma multiforme metastásico después de haber superado el episodio de COVID-19 en el hospital. De los 25 pacientes «no intubables», a los 90 días habían sobrevivido 13 pacientes (52%), todos ellos de alta en su domicilio. Del total de 82 pacientes intubables, 17 precisaron de ingreso en UCI para ventilación invasiva (15,9% de la cohorte general y 20,7% del subgrupo de intubables). La [tabla 1](#) presenta las características basales, analíticas, terapéuticas y de las condiciones previas al inicio de la TRNI.

El modelo multivariante ajustado por edad determinó que a mayor puntuación SOFA previo al inicio de TRNI se aumentaba la probabilidad de fallecimiento después de 90 días del cuadro clínico, mientras que la autopronación fue un factor favorable para sobrevivir en este periodo ([tabla 2](#)).

La TRNI más frecuentemente utilizada fue la TAFCN (63 sujetos, 58,9%), seguida por la CPAP (41 sujetos, 38,3%) y la VMNI (3 sujetos, 2,8%). La mediana de tiempo de tratamiento con las TRNI fue de 6,2 días (rango 1-23 días, RIC 2-9), y fueron bien toleradas en 96 casos (89,7%). Los parámetros medios de TAFCN en las primeras 48 h fueron de $50 \pm 9,7$ L/m y FiO_2 de $91,2 \pm 9,0$, y de $10,2 \pm 1,6$ cmH₂O de CPAP. El índice ROX medio previo al inicio de TAFCN fue de $1,4 \pm 1,2$, sin encontrarse diferencias ($p = 0,83$) entre el subgrupo de pacientes sobrevivientes a los 90 días ($1,4 \pm 1,3$) y los que fallecieron ($1,3 \pm 0,7$). La [tabla 3](#) presenta las características y resultados obtenidos en función de la TRNI empleada, en la que no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las variables analizadas. Independientemente de la TRNI, se observaron diferencias significativas a las 24, 48 y 72 h desde su inicio ([fig. 2](#)). Después de una hora de terapia, la frecuencia respiratoria fue significativamente inferior que antes de la TRNI ($29,7 \pm 8,5$ vs. $23,8 \pm 10,6$ respiraciones/minuto, $p = 0,001$), sin observarse diferencias significativas entre los subgrupos de sobrevivientes y fallecidos.

El análisis de sensibilidad en función del criterio de intubación orotraqueal determinó una mayor edad, dímero D y puntuación SOFA en los pacientes no candidatos a intubación, así como una mayor proporcionalidad de cardiopatía isquémica y peor ratio SpO_2/FiO_2 antes de la TRNI ([tabla 4](#)). En el anexo, [las tablas 1 y 2 del material online suplementario](#) se presentan las características de los subgrupos de pacientes intubables y no intubables. De 88 miembros del personal sanitario directamente involucrados, 9,1% testaron positivo para SARS-CoV-2, cuatro médicos de 28 (14,3%) y tres miembros de Enfermería de 60 (5%). Finalmente, como complicaciones, un paciente de 84 años presentó un neumotórax que se trató de forma expectante y fue dado de alta sin incidencias.

Discusión

Los hallazgos principales del estudio fueron que en un ambiente sin UCRI, aproximadamente cuatro de cada cinco pacientes tratados con TRNI durante la primera ola de la pandemia había sobrevivido a los tres meses después del episodio agudo, sin encontrarse diferencias entre la TAFCN y la CPAP. A fecha de hoy no conocemos de otros estudios llevados a cabo en este contexto.

Hasta hace poco, la comparación de estos resultados con otros estudios no habría sido sensata dado que las TRNI fuera de UCI no habían sido objeto de estudio. De hecho, en varios trabajos no puede determinarse dónde se aplicaron y buena parte de ellas se aplicó dentro de una UCI¹¹⁻¹³. Afortunadamente, se ha publicado en agosto de 2020 la experiencia italiana de nueve UCRI y las denominadas Unidades Respiratorias de Monitorización, equipadas *ad hoc* para tratar a los pacientes más graves fuera de las UCI de forma centralizada, dado que el norte de Italia se vio colapsado sin poder ofrecer una cama de UCI a pacientes que en otras circunstancias se les habría ingresado sin titubear. En esta serie se determinó que en los 670 pacientes incluidos el uso de las TRNI no se asoció a una mayor mortalidad, que fue del 27% a los 30 días, y que la mayor edad y número de comorbilidades se asociaron significativamente a un peor pronóstico³. A destacar, nuestra serie presentó una puntuación SOFA más grave antes de la TRNI (4,6 frente a 3,3), peor gradiente respiratorio (SpO_2/FiO_2 120, equivalente a una $PaO_2/FiO_2 < 100$, frente a la PaO_2/FiO_2 italiana de 152), y una mortalidad inferior en el triple de tiempo de seguimiento.

Un aspecto de capital importancia trata sobre cuál terapia aplicar de inicio, dado que la heterogeneidad de los abordajes es patente en los consensos de las sociedades científicas. La *European Society of Intensive Care Medicine*, la *Society of Critical Care Medicine*¹⁴, la *Chinese Thoracic Society*¹⁵, la *Australian and New Zealand Intensive Care Society*¹⁶ y nuestra propia Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica¹⁷ recomiendan la TAFCN como la primera línea de tratamiento, mientras que la *National Health System of the United Kingdom*¹⁸ y la *Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri* recomiendan CPAP, específicamente mediante helmet en el caso de la italiana¹⁹. Por su parte la Sociedad alemana es restrictiva y aconseja que los pacientes con una $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ deberían ser intubados y conectados a ventilación mecánica²⁰. Ninguna Sociedad recomienda la VMNI como primera línea de tratamiento. A efectos prácticos, en nuestro caso esto dependió de la disponibilidad de equipos y de la seguridad del personal sanitario, siendo de suma relevancia recordar que nuestros pacientes no estuvieron centralizados y que fueron atendidos por personal de Enfermería no habituado al manejo de TRNI, con lo cual deseamos destacar la labor titánica llevada a cabo por este colectivo irremplazable.

Respecto a la TAFCN, la publicación con más pacientes incluyó a 146 casos de cuatro UCI respiratorias de París, y concluyó que se

Tabla 1

Variables clínicas, hallazgos analíticos, tratamientos administrados y las condiciones respiratorias previas al inicio de las terapias respiratorias no invasivas en función de la supervivencia a los 90 días, en un centro de tercer nivel sin Unidad de Cuidados Intermedios

Variable clínica	Total N = 107	Presencia de variable resultado principal		p-valor
		Sobrevivientes N = 85	Fallecidos N = 22	
Edad en años	62,8 (13,2)	60,7 (13,0)	71,0 (10,4)	0,001
Hombres, n (%)	70 (65,4)	59 (69,4)	11 (50,0)	0,13
Obesidad, n (%)	20 (18,7)	17 (20,0)	3 (13,6)	0,76
Hipertensión arterial, n (%)	50 (46,7)	36 (42,3)	14 (63,6)	0,09
Diabetes mellitus, n (%)	27 (25,2)	21 (24,7)	6 (27,3)	0,79
Cardiopatía isquémica, n (%)	14 (13,1)	9 (10,6)	5 (22,7)	0,16
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, n (%)	6 (5,6)	6 (7,1)	0 (0)	0,34
Índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad	3,2 (2,2)	2,9 (2,3)	4,3 (1,5)	0,001
<i>Hallazgos analíticos</i>				
Linfocitos (recuento $\times 10^9$ /litro)	617,0 (342,1)	646,4 (354,1)	504,6 (269,9)	0,08
Dímero D (mg/L)	477,0 (284,0 – 1.022,0)	472,5 (279,2 – 956,8)	519,5 (399,5 – 2.281,2)	0,18
Proteína C reactiva (mg/dL)	13,8 (10,1)	12,9 (10,1)	17,4 (9,6)	0,06
Lactato deshidrogenasa (U/L)	417,0 (150,2)	419,7 (141,2)	405,0 (189,0)	0,68
Ferritina (ng/mL)	2.204,1 (564,0 – 2.940,0)	1.272,0 (545,0 – 2.946,0)	2.341,0 (1.116,8 – 3.007,8)	0,38
<i>Tratamientos administrados</i>				
Hidroxiquina, n (%)	105 (98,1)	84 (98,8)	21 (95,5)	0,37
Lopinavir/ritonavir, n (%)	97 (90,7)	78 (91,8)	19 (86,4)	0,43
Azitromicina, n (%)	24 (22,4)	21 (24,7)	3 (13,6)	0,39
Corticosteroides, n (%)	85 (79,4)	67 (78,8)	18 (81,8)	1,00
Tocilizumab, n (%)	26 (24,3)	20 (23,5)	6 (27,3)	0,78
Otros (anakinra, interferón), n (%)	18 (16,8)	17 (20,0)	1 (4,5)	0,11
Autopronación, n (%)	38 (35,5)	35 (41,2)	3 (13,6)	0,02
Sedación ligera, n (%)	7 (6,5)	4 (4,7)	3 (13,6)	0,15
<i>Condiciones previas al inicio de la TRNI</i>				
Tiempo de inicio de síntomas (mediana días)	11 (8 - 16)	11 (8 - 15)	12,5 (9 - 19,5)	0,25
Puntuación SOFA	4,6 (1,5)	4,2 (1,3)	5,8 (1,6)	0,001
SpO ₂ /FiO ₂	119,9 (59,4)	121,7 (60,1)	112,7 (57,5)	0,67
Frecuencia respiratoria, rpm	30,1 (8,5)	30,7 (8,7)	27,6 (7,6)	0,22

Los resultados se presentan como n (porcentaje), media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico).

rpm: respiraciones por minuto; SOFA: sequential organ failure assessment; TRNI: terapia respiratoria no invasiva.

Tabla 2

Modelos de regresión logística para determinar las variables asociadas a la supervivencia a los 90 días de los pacientes tratados con terapias respiratorias no invasivas en un centro de tercer nivel sin Unidad de Cuidados Intermedios

Modelo sin ajustar de regresión logística predictor de mortalidad en los pacientes tratados con terapias respiratorias no invasivas			
	OR	CI95%	p-valor
Edad	1,08	1,03 – 1,12	0,002
Hipertensión arterial	2,38	0,90 – 6,28	0,08
Recuento linfocitario	0,99	0,99 – 1,00	0,08
Proteína C reactiva	1,04	0,99 – 1,09	0,07
SOFA previo a TRNI	2,23	1,46 – 3,40	0,001
Autopronación	0,23	0,06 – 0,82	0,02
Índice de comorbilidad de Charlson	1,32	1,06 – 1,64	0,01
Modelo ajustado de regresión logística predictor de mortalidad en los pacientes tratados con terapias respiratorias no invasivas			
	OR	CI95%	p-valor
SOFA previo a TRNI	2,09	1,34 – 3,27	0,001
Autopronación	0,23	0,06 – 0,91	0,04
Índice de comorbilidad de Charlson	1,13	0,88 – 1,46	0,34

SOFA: sequential organ failure assessment; TRNI: terapia respiratoria no invasiva.

redujo significativamente la IOT pero no la mortalidad al compararse con oxigenoterapia convencional⁴. Nuestra SpO₂/FiO₂ previa a la TRNI también fue inferior que la PaO₂/FiO₂ de 126 reportada y nuestro SOFA mayor, con una puntuación de 4,6 frente a 4 de la serie francesa. Antes de este trabajo, existían series con pocos sujetos y revisiones de literatura, en los que todos coinciden que debe existir un balance entre el posible efecto beneficioso del alto

flujo con la potencial aerosolización en las habitaciones que podría poner en peligro la salud del personal sanitario²¹⁻²⁵. De hecho, un documento de opinión de expertos resalta el uso de la TAFCN para pacientes con COVID-19 por su facilidad de uso y comodidad del paciente, siempre y cuando los pacientes estén debidamente monitorizados²⁶. Nuestro grupo está totalmente de acuerdo con este argumento.

Tabla 3

Variables clínicas, respiratorias y resultados obtenidos en función de la terapia respiratoria no invasiva aplicada, en pacientes tratados en un centro de tercer nivel sin Unidad de Cuidados Intermedios

Variables clínicas, respiratorias y resultados obtenidos	Total N = 104	Tipo de terapia respiratoria no invasiva		p-valor
		TAFCN N = 63	CPAP N = 41	
Edad, años	62,5 (13,2)	63,1 (13,9)	61,6 (12,1)	0,59
Mujeres, n (%)	36 (34,6)	21 (33,3)	15 (36,6)	0,83
Índice de comorbilidad de Charlson	3,1 (2,3)	3,3 (2,5)	2,9 (1,9)	0,56
Sobrevivientes a los 90 días, n (%)	83 (79,8)	52 (82,5)	31 (75,6)	0,46
No intubable, n (%)	24 (23,1)	17 (26,9)	7 (17,1)	0,34
SOFA antes de terapia, puntos	4,5 (1,4)	4,6 (1,4)	4,3 (1,4)	0,31
Frecuencia respiratoria antes de terapia, rpm	30,1 (8,5)	28,9 ± 9,2	31,3 ± 7,5	0,09
SpO ₂ /FiO ₂ antes de terapia, ratio	120,6 (60,1)	113,3 (56,2)	131,9 (64,8)	0,12
Mediana tiempo bajo terapia, días	5,5 (2 - 9)	6 (3 - 9,5)	5 (1 - 8)	0,19
Tolerancia a la terapia, n (%)	93 (89,4)	59 (93,7)	34 (82,9)	0,10
Autopronación, n (%)	37 (35,6)	23 (36,5)	14 (34,1)	0,84
Sedación ligera, n (%)	7 (6,7)	5 (7,9)	2 (4,9)	0,70
Mortalidad/ventilación mecánica invasiva, n (%)	36 (34,6)	21 (33,3)	15 (36,6)	0,93

Los resultados se presentan como n (porcentaje), media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico).

rpm: respiraciones por minuto; SOFA: sequential organ failure assessment.

Referente a la presión positiva, existen pocas experiencias en la literatura. En la serie italiana referida, la CPAP fue la terapia más utilizada en consonancia con lo propuesto por su Sociedad y se trató a 330 pacientes, de los cuales habían fallecido 100 a los 30 días, es decir una supervivencia del 70%³. Cabe destacar que casi la mitad de este subgrupo fue intubada o falleció al analizar el compuesto de IOT/muerte (156 sujetos, 47,3%) y en la nuestra este porcentaje se acercó al tercio de la población (36,6%), con una presión media de $10,2 \pm 1,6$ cmH₂O, idéntica a la de nuestro grupo. Cabe resaltar que casi todas las CPAP aplicadas en Italia fueron mediante helmet, y las nuestras fueron con mascarilla oronasal. Otro estudio francés reciente reportó resultados aceptables con CPAP al compararse con oxigenoterapia convencional, pero con un seguimiento de siete días y sin especificación de los parámetros²⁷. No obstante, una CPAP con FiO₂ menor al 80% probablemente no hubiese sido efectiva y es importante tener en cuenta el uso de dispositivos que permitan alcanzar buenas cifras de FiO₂. Una condición preponderante en el uso de las TRNI es la tolerancia a las distintas interfases, entre la que es destacable la mayor tolerancia referida a la TAFCN. En nuestra serie el 83% de los pacientes tratados con CPAP la toleraron adecuadamente, no muy lejano al 86,6% reportado en una serie de 157

pacientes tratados con CPAP y helmet en tres áreas de alta dependencia de Milán²⁸. Nuestro grupo abogó por la no utilización de la VMNI en el SDRA de COVID-19 porque creemos que aumenta la posibilidad de un daño pulmonar autoinducido si no se administra alguna sedación que mejore el esfuerzo y frecuencia respiratorios y en un ambiente más monitorizado, situación que no se presentó en nuestro centro. El uso de VMNI fue anecdótico, en tres pacientes con una clara sospecha de hipercapnia sobreañadida y confirmada gasométricamente, por obesidad y enfermedad pulmonar obstructiva crónica previamente conocidas.

La pronación en pacientes conscientes ha demostrado tener un efecto beneficioso, al menos en trabajos observacionales y en principio siempre combinada con una TRNI²⁹⁻³². En nuestra serie demostró ser un factor protector de mortalidad y proponemos su uso siempre que sea posible y en un ambiente monitorizado. Brevemente, la puntuación de SOFA se asoció a un peor pronóstico, de acuerdo con lo publicado en otras series^{33,34}. Finalmente, nuestra serie reportó un 9% del personal sanitario contagiado de COVID-19, menor al 11% del trabajo italiano referido en múltiples ocasiones. Se ha hipotetizado que la TAFCN podría ser una fuente de aerosolización peligrosa pero lo cierto es que hay trabajos de banco que

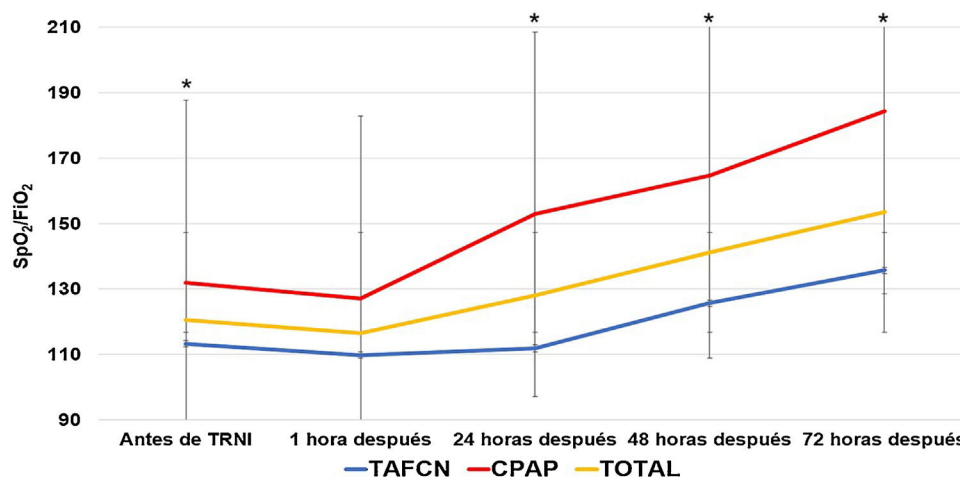


Figura 2. Evolución temporal de la media del ratio de saturación periférica de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (SpO₂/FiO₂) según la terapia respiratoria no invasiva (TRNI) utilizada. *Diferencias significativas (p < 0,05) al comparar las medias entre sí. TAFCN: terapia de alto flujo con cánula nasal; CPAP: presión positiva continua en la vía aérea.

Tabla 4

Variables clínicas, hallazgos analíticos, tratamientos administrados y las condiciones respiratorias previas al inicio de las terapias respiratorias no invasivas en función del criterio de intubación orotraqueal, en un centro de tercer nivel sin Unidad de Cuidados Intermedios

Variable clínica	Total N = 107	Intubables N = 82	No intubables N = 25	p-valor
Edad en años	62,8 (13,2)	58,8 (11,5)	75,9 (8,9)	0,0001
Mujeres, n (%)	37 (34,6)	27 (32,9)	10 (40,0)	0,63
Obesidad, n (%)	20 (18,7)	16 (19,5)	4 (16,0)	0,78
Hipertensión arterial, n (%)	50 (46,7)	34 (41,5)	16 (64,0)	0,07
Diabetes mellitus, n (%)	27 (25,2)	20 (24,4)	7 (28,0)	0,79
Cardiopatía isquémica, n (%)	14 (13,1)	7 (8,5)	7 (28,0)	0,02
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, n (%)	6 (5,6)	3 (3,7)	3 (12,0)	0,14
Índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad	3,2 (2,2)	2,6 (2,0)	5,0 (2,2)	0,001
Hallazgos analíticos				
Linfocitos (recuento $\times 10^9$ /litro)	617,0 (342,1)	639,5 (342,3)	544,0 (337,9)	0,22
Dímero D (mg/L)	477,0 (284,0 – 1.022,0)	437,0 (250,8 – 937,3)	989,5 (510,5 – 3.334,5)	0,001
Proteína C reactiva (mg/dL)	13,8 (10,1)	13,8 (9,7)	13,7 (11,5)	0,54
Lactato deshidrogenasa (U/L)	417,0 (150,2)	424,9 (145,7)	391,4 (164,6)	0,34
Ferritina (ng/mL)	2.204,1 (564,0 – 2.940,0)	1.452,5 (654,8 – 2.958,0)	1.014,0 (330,0 – 2.449,0)	0,13
Tratamientos administrados				
Hidroxiquina, n (%)	105 (98,1)	81 (98,8)	24 (96,0)	0,41
Lopinavir/ritonavir, n (%)	97 (90,7)	75 (91,5)	22 (88,0)	0,70
Azitromicina, n (%)	24 (22,4)	21 (25,6)	3 (12,0)	0,18
Corticosteroides, n (%)	85 (79,4)	68 (82,9)	17 (68,0)	0,16
Tocilizumab, n (%)	26 (24,3)	24 (29,3)	2 (8,0)	0,03
Otros (anakinra, interferón), n (%)	18 (16,8)	16 (19,5)	2 (8,0)	0,23
Autopronación, n (%)	38 (35,5)	31 (37,8)	7 (28,0)	0,48
Sedación ligera, n (%)	7 (6,5)	3 (3,7)	4 (16,0)	0,05
Condiciones previas al inicio de la TRNI				
Tiempo de inicio de síntomas (mediana días)	11 (8 – 16)	12,0 (9,0 – 16,0)	11,0 (7,0 – 18,0)	0,69
Puntuación SOFA	4,6 (1,5)	4,3 (1,3)	5,6 (1,7)	0,001
SpO ₂ /FiO ₂	119,9 (59,4)	126,4 (63,9)	98,4 (33,8)	0,001
Frecuencia respiratoria, rpm	30,1 (8,5)	30,3 (8,8)	29,4 (7,4)	0,75

Los resultados se presentan como n (porcentaje), media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico).

rpm: respiraciones por minuto; SOFA: sequential organ failure assessment; TRNI: terapia respiratoria no invasiva.

proponen que es más segura que la propia mascarilla reservorio³⁵. En todo caso, nunca será suficiente el hincapié en el uso de la mayor protección posible al aplicarse estos tratamientos.

Limitaciones y fortalezas

El presente trabajo tiene varias limitaciones, entre las que destacan cuatro: no se pudo comparar con un grupo control tratado con oxigenoterapia convencional dada la urgencia del escenario y por lo tanto no se puede aseverar que las TRNI influyeron positivamente en la supervivencia; no se utilizó la habitual ratio de PaO₂/FiO₂ en aras de emplear un parámetro más práctico como la SpO₂/FiO₂, el cual ha sido validado en numerosos trabajos previos^{36–38}; es un estudio observacional unicéntrico y por tanto sus resultados no son extrapolables a otros hospitales; y no se puede descartar a cabalidad la existencia de un posible sesgo de selección en el caso de los pacientes no intubables. Sobre esta última limitación, sin sorpresa alguna todos los ocho pacientes que se consideraron no candidatos a una TRNI fallecieron durante el ingreso, dada su edad, deterioro cognitivo o grado de dependencia importantes. No obstante, dadas las características catastróficas del escenario, no se pudo determinar por cuántos pacientes con estos criterios de exclusión no fuimos contactados dado que su médico responsable consideró que efectivamente no se habrían beneficiado de terapia alguna. De tal manera que pretendimos utilizar el mismo rasero que en una situación no COVID y por lo tanto tratamos a todos los pacientes que consideramos recuperables como en cualquier otro escenario, todo ello en el contexto lógico de la disponibilidad de los dispositivos. A pesar de estas limitaciones, nuestro trabajo tiene fortalezas. Esta sería la primera serie publicada de pacientes muy graves tratados con TRNI fuera de un ambiente de UCI y UCRI, con el mayor segui-

miento publicado hasta la fecha, y con resultados aceptables al ser comparados con otra series.

Conclusiones

Todos los caminos llevan a Roma. En el fragor de la batalla se anduvo por vías distintas, pero con el objetivo común de recuperar a pacientes de suma gravedad que no pudieron ingresarse en Cuidados Intensivos. Nuestro estudio destaca el rol desempeñado por el personal de Neumología por el mayor conocimiento de las TRNI y en condiciones verdaderamente extraordinarias, aunque es evidente que dadas sus características no se puede aseverar que fueron las TRNI las causantes únicas o directas de los resultados presentados. En todo caso, reconocemos la idoneidad y coste-efectividad de las UCRI para la aplicación y monitorización de estas terapias.

Autoría/colaboradores

Daniel López-Padilla y José Rafael Terán Tinedo contribuyeron de igual forma a la primera autoría, participaron en la recogida de datos y asumen la responsabilidad de la integridad y precisión de su análisis, al igual que contribuyeron con el diseño del estudio, interpretación, análisis y redacción del documento final.

Francisco José Caballero Segura, Virginia Gallo González, Beatriz Recio Moreno, Zichen Ji, Christian Castro-Riera, Elena Ojeda Castillejo, Manuel Desco Menéndez, Paola Benedetti, Alicia Cerezo Lajas, Javier de Miguel-Díez, Irene Milagros Domínguez Zabaleta, Alicia Ferreira Moreno, Marta Fuentes-Alonso, Julia García de Pedro, Javier García López, Walther Iván Girón Matute, Rosa M. Gómez García, Katuska Liendo Martínez, Alicia Oliva Ramos, Virginia Parra León,

Fernando Pedraza Serrano, Gema Sánchez Muñoz, Pilar Sanz Sanz, Sergio Suárez Escudero, Julio Vargas Espinal, Iago Sousa Casanovas y Felipe Díez del Hoyo contribuyeron con la interpretación y redacción del documento final.

Soledad López Martín y Luis Puente Maestú contribuyeron sustancialmente con el diseño del estudio, interpretación, análisis y redacción del documento final.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.opresp.2020.100081](https://doi.org/10.1016/j.opresp.2020.100081).

Bibliografía

- Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp2009575> [Publicación electrónica antes de su impresión].
- Cheung JC, Ho LT, Cheng JV, Cham EYK, Lam KN. Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e19. [https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30084-9](https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30084-9).
- Franco C, Facciolongo N, Tonelli R, Dongilli R, Vianello A, Pisani L, et al. Feasibility and clinical impact of out-of-ICU non-invasive respiratory support in patients with COVID-19 related pneumonia. *Eur Respir J*. 2020;3:2002130. <https://dx.doi.org/10.1183/13993003.02130-2020> [Publicación electrónica antes de su impresión].
- Demoule A, Vieillard Baron A, Darmon M, Beurton A, Géry G, Voiriot G, et al. High flow nasal cannula in critically ill severe COVID-19 patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020. <https://dx.doi.org/10.1164/rccm.202005-2007LE> [Publicación electrónica antes de su impresión].
- Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, Mohammed Z, McGuinness L, Clarke EL, et al. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. *PLoS One*. 2020;15(6):e0234765. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0234765>.
- Ferreiro BL, Angriman F, Munshi L, del Sorbo L, Ferguson ND, Rochweg B, et al. Association of noninvasive oxygenation strategies with all-cause mortality in adults with acute hypoxemic respiratory failure: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2020;324:1-12. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.9524> [Publicación electrónica antes de su impresión].
- Barreiro E, Jiménez C, García de Pedro J, Ramírez Prieto MT. COVID-19 and XXI Century Pulmonology: Challenge or opportunity? COVID-19 y la neumología del siglo XXI: ¿reto u oportunidad? *Arch Bronconeumol*. 2020;56:411-2. <https://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2020.05.006>.
- Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. STROBE Initiative. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg*. 2014;12:1495-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijsu.2014.07.013>.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373-83.
- Roca O, Caralt B, Messika J, Samper M, Sztrymf B, Hernández G, et al. An index combining respiratory rate and oxygenation to predict outcome of nasal high-flow therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:1368-76. <https://dx.doi.org/10.1164/rccm.201803-0589OC>.
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan China: a single-centered, retrospective, observational study [corrección publicada aparece en *Lancet Respir Med*. 2020; 8 e26]. *Lancet Respir Med*. 2020;8:475-81. [https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
- Wang K, Zhao W, Li J, Shu W, Duan J. The experience of high-flow nasal cannula in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in two hospitals of Chongqing, China. *Ann Intensive Care*. 2020;10:37. <https://dx.doi.org/10.1186/s13613-020-00653-z>.
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Base-line characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323:1574-81. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.5394> [Publicación electrónica antes de su impresión].
- Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020;46:854-87. <https://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>.
- Respiratory care committee of Chinese Thoracic S. Expert consensus on preventing nosocomial transmission during respiratory care for critically ill patients infected by 2019 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;17:E020. 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0020.
- ANZICS COVID-19 Guidelines. Australian and New Zealand Intensive Care Society. 2020. [consultado 15 Jul 2020]. Disponible en: <https://www.anzics.com.au/coronavirus-guidelines/>.
- Cinesi Gómez C, Peñuelas Rodríguez Ó, Luján Torné ML, Egea Santallalla C, Masa Jiménez JF, García Fernández J, et al. Clinical Consensus Recommendations Regarding Non-Invasive Respiratory Support in the Adult Patient with Acute Respiratory Failure Secondary to SARS-CoV-2 infection. *Arch Bronconeumol*. 2020;S0300-2896(20):30083-91. <https://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2020.03.005>.
- NHS: Guidance for the role and use of non-invasive respiratory support in adult patients with COVID19 (confirmed or suspected) 6 April 2020, Version 3 2020. [consultado 15 Jul 2020]. Disponible en: <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/secondarycare/other-resources/specialty-guides/>.
- Harari SA, Vitacca M, Blasi F, Centanni S, Santus PA, Tarsia P. Managing the Respiratory care of patients with COVID-19. 2020 [consultado 15 Jul 2020]. Disponible en: <https://www.ersnet.org/covid-19-blog/sharing-italian-recommendations>.
- Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Marx G, Karagiannidis C. German recommendations for critically ill patients with COVID-19. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2020;14:1-4. <https://dx.doi.org/10.1007/s00063-020-00689-w> [Publicación electrónica antes de su impresión].
- Agarwal A, Basmaji J, Muttalib F, Granton D, Chaudhuri D, Chetan D, et al. High-flow nasal cannula for acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19: systematic reviews of effectiveness and its risks of aerosolization, dispersion, and infection transmission. *Can J Anaesth*. 2020;67:1217-48. <https://dx.doi.org/10.1007/s12630-020-01740-2>.
- Geng S, Mei Q, Zhu C, Yang T, Yang Y, Fang X, et al. High flow nasal cannula is a good treatment option for COVID-19. *Heart Lung*. 2020;S0147-9563(20):30113-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.hrtlng.2020.03.018> [Publicación electrónica antes de su impresión].
- Despres C, Brunin Y, Berthier F, Pili-Floury S, Besch G. Prone positioning combined with high-flow nasal or conventional oxygen therapy in severe Covid-19 patients. *Crit Care*. 2020;24:256. <https://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-03001-6>.
- Slessarev M, Cheng J, Ondrejicka M, Arntfield R. Critical Care Western Research Group Patient self-proning with high-flow nasal cannula improves oxygenation in COVID-19 pneumonia. *Can J Anaesth*. 2020;67:1288-90. <https://dx.doi.org/10.1007/s12630-020-01661-0> [Publicación electrónica antes de su impresión].
- Xu Q, Wang T, Qin X, Jie Y, Zha L, Lu W. Early awake prone position combined with high-flow nasal oxygen therapy in severe COVID-19: a case series. *Crit Care*. 2020;24:250. <https://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-02991-7>.
- Raof S, Nava S, Carpati C, Hill NS. High-flow noninvasive ventilation and awake (nonintubation) proning in patients with COVID-2019 with respiratory failure. *Chest*. 2020;S0012-3692(20):31910-3. <https://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2020.07.013> [Publicación electrónica antes de su impresión].
- Oranger M, Gonzalez-Bermejo J, Dacosta-Noble P, Llontop C, Guerder A, Trosini-Desert V et al. Continuous positive airway pressure to avoid intubation in SARS-CoV-2 pneumonia: a two-period retrospective case-control study. *Eur Respir J*. 2020;56:2001692. <https://dx.doi.org/10.1183/13993003.01692-2020>.
- Aliberti S, Radovanovic D, Billi F, Sotgiu G, Costanzo M, Pilocane T, et al. Helmet CPAP treatment in patients with COVID-19 pneumonia: a multicenter, cohort study. *Eur Respir J*. 2020 Aug 3:2001935. <https://dx.doi.org/10.1183/13993003.01935-2020> [Publicación electrónica antes de su impresión].
- Ding L, Wang L, Ma W, He H. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort study. *Crit Care*. 2020;24:28. <https://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-2738-5>.
- Caputo ND, Strayer RJ, Levitan R. Early self-proning in awake non-intubated patients in the emergency department: A single ED's experience during the COVID-19 pandemic. *Acad Emerg Med*. 2020;27:375-8. <https://dx.doi.org/10.1111/acem.13994>.
- Jiang LG, LeBaron J, Bodnar D, Caputo ND, Chang BP, Chiricolo G, et al. Conscious proning: An introduction of a proning protocol for nonintubated, awake hypoxic emergency department COVID-19 Patients. *Acad Emerg Med*. 2020;27:566-9. <https://dx.doi.org/10.1111/acem.14035> [Publicación electrónica antes de su impresión].
- Paul V, Patel S, Royse M, Odish M, Malhotra A, Koenig S. Proning in Non-Intubated (PINI) in Times of COVID-19: Case Series and a Review. *J Intensive Care Med*. 2020;35:818-24. <https://dx.doi.org/10.1177/0885066620934801>.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395 1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Erratum in: *Lancet*. 2020;395:1038.
- Rivera-Izquierdo M, Del Carmen Valero-Ubierna M, R-delAmo JL, Fernández-García MÁ, Martínez-Diz S, Tahery-Mahmoud A, et al. Sociodemographic, clinical and laboratory factors on admission associated with COVID-19 mortality in hospitalized patients: A retrospective observational study. *PLoS One*. 2020;15:e0235107. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0235107>.

35. Li J, Fink JB, Ehrmann S. High-flow nasal cannula for COVID-19 patients: low risk of bio-aerosol dispersion. *Eur Respir J.* 2020;55:2000892, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00892-2020>.
36. Chen W, Janz DR, Shaver CM, Bernard GR, Bastarache JA, Ware LB. Clinical characteristics and outcomes are similar in ARDS diagnosed by oxygen saturation/Fio2 ratio compared With Pao2/Fio2 Ratio. *Chest.* 2015;148:1477–83, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.15-0169>.
37. Brown SM, Grissom CK, Moss M, Rice TW, Schoenfeld D, Hou PC, et al. Nonlinear imputation of Pao2/Fio2 From Spo2/Fio2 among patients with acute respiratory distress syndrome. *Chest.* 2016;150:307–13, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2016.01.003>.
38. DesPrez K, McNeil JB, Wang C, Bastarache JA, Shaver CM, Ware LB. Oxygenation saturation index predicts clinical outcomes in ARDS. *Chest.* 2017;152:1151–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2017.08.002>.