



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i6.7210>

Oxigenoterapia no invasiva en pacientes con COVID-19: *wu ji bi fan*: mucho de algo no es bueno

Non-invasive oxygen therapy in patients with COVID-19: *wu ji bi fan*: too much of something is not good.

Jesús Salvador Sánchez-Díaz, Karla Gabriela Peniche-Moguel, Jesús Emmanuel Betancourt-Vera, Laura Carballo-Molina, Irvin Jair Vargas-García, Víctor Manuel García-García, Fernando Raúl Martínez-Aguilar, María Verónica Calyeca-Sánchez

Resumen

En la práctica clínica, el oxígeno puede salvar vidas, aunque *wu ji bi fan*: *mucho de algo no es bueno* y también puede causar toxicidad. El 14% de los pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) tendrá necesidad de oxigenoterapia no invasiva y aproximadamente el 5% requerirá ventilación mecánica invasiva. La oxigenoterapia no invasiva es el tratamiento de primera línea para pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica secundaria a COVID-19. Los dispositivos a través de los cuales se administra esta terapéutica se clasifican en bajo flujo y alto flujo. En presencia de insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica, el flujo necesario puede ser de 30 a 120 L/min, cifra que no puede alcanzarse con sistemas convencionales (bajo flujo), entonces, los dispositivos de alto flujo pueden ser efectivos en pacientes bien seleccionados, teniendo como objetivo mejorar la oxigenación, evitar la intubación orotraqueal del paciente, pero sin retrasarla. La oxigenoterapia no invasiva no incrementa el riesgo de infección por aerosoles.

PALABRAS CLAVE: Oxígeno; intubación; insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica; COVID-19.

Abstract

In clinical practice, oxygen can save lives, although, *wu ji bi fan*: *too much of something is not good* and it can also cause toxicity; 14% of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) will need non-invasive oxygen therapy and approximately 5% will require invasive mechanical ventilation (IMV). Noninvasive oxygen therapy is the first-line treatment for patients with hypoxemic acute respiratory failure secondary to COVID-19. The devices through which this therapy is administered can be classified into low flow and high flow. In the presence of acute hypoxemic respiratory failure, the necessary flow can be 30 to 120 L/min, a number that cannot be achieved with conventional systems (low flow), therefore, high-flow devices can be effective in well-selected patients, the aim is to improve oxygenation, avoid orotracheal intubation of the patient, but without delaying it. Noninvasive oxygen therapy does not increase the risk of aerosol infection.

KEYWORDS: Oxygen; Intubation; Hypoxemic acute respiratory failure; COVID-19.

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades núm. 14, Centro Médico Nacional Adolfo Ruiz Cortines, Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz, Veracruz, México.

Recibido: 9 de diciembre 2021

Aceptado: 12 de marzo 2022

Correspondencia

Jesús Salvador Sánchez Díaz
drsalvadorsanchezdiaz@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Sánchez-Díaz JS, Peniche-Moguel KG, Betancourt-Vera JE, Carballo-Molina L, Vargas-García IJ, García-García VM, Martínez-Aguilar FR, Calyeca-Sánchez MV. Oxigenoterapia no invasiva en pacientes con COVID-19: *wu ji bi fan*: mucho de algo no es bueno. Med Int Méx 2022; 38 (6): 1244-1253.



ANTECEDENTES

Todo comienza con el descubrimiento del oxígeno en 1774 por Joseph Priestley y la observación de Antoine Lavoisier: “el oxígeno hace que las velas ardan más tiempo y de forma más brillante que el aire ordinario”. En la práctica clínica, el oxígeno puede salvar vidas, aunque, *wu ji bi fan: mucho de algo no es bueno* y también puede causar toxicidad.¹ De hecho, los organismos aerobios son 15 veces más eficientes que los anaerobios, por ello, estos organismos dominan la tierra. Sin embargo, esa eficiencia tiene un elevado precio.² Lo anterior alude al oxígeno, útil a la dosis correcta y con efectos adversos a dosis excesivas. Entonces, la cantidad de oxígeno administrado no debería determinarse solo por la preferencia del médico, teniendo en mente que se trata de un fármaco con indicaciones y efectos adversos.³ La PaO₂ (presión arterial de oxígeno) depende de la fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) y de la presión atmosférica (Patm), su valor normal es de 80 a 100 mmHg con FiO₂ al 21% y Patm de 760 mmHg (a nivel del mar). La disminución de la PaO₂ se define como hipoxemia y el incremento como hiperoxemia, esta última en el contexto de oxígeno suplementario.⁴ La neumonía grave por SARS-CoV-2 (del inglés, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) produce destrucción alvéolo-capilar o neumólisis (neumo: pulmón y lisis: destrucción) progresiva, que induce tres estadios fisiopatológicos: 1) hipoxemia silente, 2) inspiración profunda o jadeo y 3) daño severo o muerte. A medida que evoluciona la neumólisis ocurrirán cambios en la PaO₂ por alteración de la relación ventilación-perfusión (V/Q) parecidos al edema pulmonar de gran altura o HAPE (del inglés, *High Altitude Pulmonary Edema*) e incremento de los cortocircuitos (*shunts*).⁵ El 81% de los pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) cursará con enfermedad leve o sin necesidad de oxígeno, otro 14% tendrá necesidad de oxigenoterapia no invasiva y aproximadamente el 5% requerirá ventilación mecánica invasiva.⁶ La oxigenoterapia no invasiva consiste en administrar

aire enriquecido con oxígeno de forma inhalada, incrementando la FiO₂ y, en consecuencia, la PaO₂. Es la modalidad terapéutica más prescrita y eficaz para tratar la hipoxemia. Su eficacia depende de la cooperación del paciente, de la enfermedad y del dispositivo de suministro seleccionado; el equilibrio entre estas variables determina los resultados.⁷

OBJETIVO

A través de este texto revisaremos los fundamentos de la oxigenoterapia no invasiva de bajo y alto flujo en pacientes con COVID-19, su aplicación y evidencia científica disponible referente a su utilidad. Se propone un algoritmo que oriente al clínico en la toma de decisiones.

Se realizó una revisión no sistemática de la bibliografía en bases de datos PubMed, OvidSP y ScienceDirect. En la búsqueda avanzada se utilizaron los términos en idiomas español e inglés: terapia con oxígeno no invasiva en COVID-19, oxigenoterapia no invasiva en COVID-19, hipoxemia e hiperoxemia, incluidos en el título, resumen o palabras clave. La búsqueda se limitó a artículos publicados hasta septiembre de 2021. Se consultaron libros relacionados con el tema. La selección de artículos se hizo de acuerdo con el título y resumen, posterior a esto se revisaron de manera minuciosa según su contenido. Se seleccionaron por calidad científica y relevancia para los autores.

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

La hipoxemia (disminución del oxígeno en la sangre), la hipoxia (disminución del oxígeno en los tejidos) y la muerte celular son el resultado del daño en la relación VO₂/DO₂ (consumo de oxígeno/disponibilidad de oxígeno) o disoxia.⁸ La “cascada de oxígeno”, o paso del oxígeno ambiental hasta la mitocondria, es necesaria

para que se lleve a cabo la respiración celular aeróbica (36 ATP), por mucho, más eficiente que la anaeróbica (2 ATP).⁹ Para determinar hipoxemia es necesario realizar gasometría arterial, aunque la saturación periférica de oxígeno (SpO_2) medida con un pulsioxímetro podría ser suficiente, entendiendo que si el paciente muestra SpO_2 menor del 92%, según la curva de disociación de la hemoglobina, el paciente tendrá $PaO_2 < 60$ mmHg o insuficiencia respiratoria tipo 1 hipoxémica. Determinar la hipoxemia y atender sus diferentes causas resulta igual de importante: 1) disminución de la presión inspirada de oxígeno (PiO_2), 2) hipoventilación, 3) trastornos de la difusión, 4) desequilibrio en la relación ventilación/perfusión (V/Q) y 5) incremento de los cortocircuitos (*shunts*).¹⁰ Cuando la falta de oxígeno es a nivel tisular ocurrirá hipoxia por las siguientes causas: 1) hipóxica, 2) anémica, 3) circulatoria, 4) por afinidad y 5) citotóxica.¹¹ En contraparte, existe la hiperoxemia ($PaO_2 > 100$ mmHg), por exceso en el aporte de oxígeno suplementario, y la hiperoxia, que alude al exceso de oxígeno en los tejidos.¹² Pero “demasiado” oxígeno forma radicales libres y especies reactivas de oxígeno o prooxidantes, la falta de equilibrio entre éstos y los antioxidantes del organismo generan estrés oxidativo.¹³ **Figura 1**

Referente a COVID-19 se menciona la “hipoxemia silenciosa”, que, en general, alude a pacientes que se refieren confortables y sin disnea, pero se observan cianóticos. La gasometría arterial o pulsioximetría documentan hipoxemia de forma objetiva, aquí es donde la “hipoxemia silenciosa” se vuelve cuestionable. Sin embargo, es real la desproporción entre lo clínico y lo paraclínico. Lo cierto es la necesidad de tratar la hipoxemia con oxigenoterapia.¹⁴ Existen distintas formas de aplicar oxigenoterapia no invasiva, todas dirigidas a incrementar la PaO_2 y la presión alveolar de oxígeno (PAO_2), favoreciendo la difusión de este último hacia el capilar y así

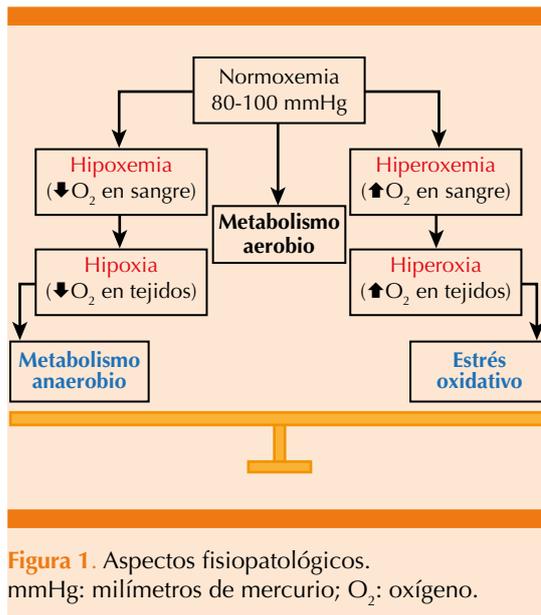


Figura 1. Aspectos fisiopatológicos. mmHg: milímetros de mercurio; O_2 : oxígeno.

corregir la hipoxemia e hipoxia. Sin embargo, la oxigenoterapia no invasiva puede verse limitada por: tolerancia del paciente, cantidad de flujo, humedad, temperatura y fracción inspirada de oxígeno.¹⁵

APLICACIÓN DE LA OXIGENOTERAPIA NO INVASIVA

La oxigenoterapia no invasiva es el tratamiento de primera línea para los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica secundaria a COVID-19.¹⁶ Los dispositivos a través de los cuales se administra esta terapéutica se clasifican en bajo flujo (< 30 L/min) y alto flujo (> 30 L/min).^{17,18}

Los dispositivos de bajo flujo son: cánulas nasales simples, mascarilla Venturi y mascarilla bolsa reservorio.

Cuando utilizamos dispositivos de bajo flujo proporcionamos oxígeno frío y seco, esto disminuye

la tolerancia, además, el flujo máximo alcanzado será de hasta 15 L/min, lo anterior puede resultar insuficiente al flujo inspiratorio real del paciente. En presencia de insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica, el flujo necesario puede ser de 30 a 120 L/min, cifra que no puede alcanzarse con sistemas convencionales (bajo flujo). En estos casos, el aire que respira el paciente es una mezcla del oxígeno administrado por el dispositivo y el aire ambiente con una proporción desconocida, por tanto, FiO_2 desconocida.^{17,18} **Figura 2**

Los dispositivos de alto flujo son: cánulas nasales de alto flujo, mascarilla facial para ventilación no invasiva y *hemlet* (casco).

Los sistemas de alto flujo ofrecen una mezcla de aire y oxígeno mediante flujómetros. Esta

mezcla tendrá una FiO_2 conocida, además, será calentada a una temperatura determinada por el operador y se humidificará de forma relativa hasta el 100%, lo anterior mediante un filtro y un humidificador conectados a un reservorio de agua. La mezcla de aire y oxígeno llegan al paciente a través de cánulas nasales semioclusivas de las que existen diferentes tamaños según la necesidad del paciente. Con los dispositivos de alto flujo puede administrarse oxígeno con flujo de hasta 60 L/min de flujo con una FiO_2 real parecida o igual a la teórica utilizada.^{17,18,19} **Figura 3**

En caso de insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica, los dispositivos de alto flujo provocan cambios en el sistema respiratorio que, sumados a una FiO_2 conocida y un flujo alto, satisfacen de forma más efectiva las necesidades del paciente

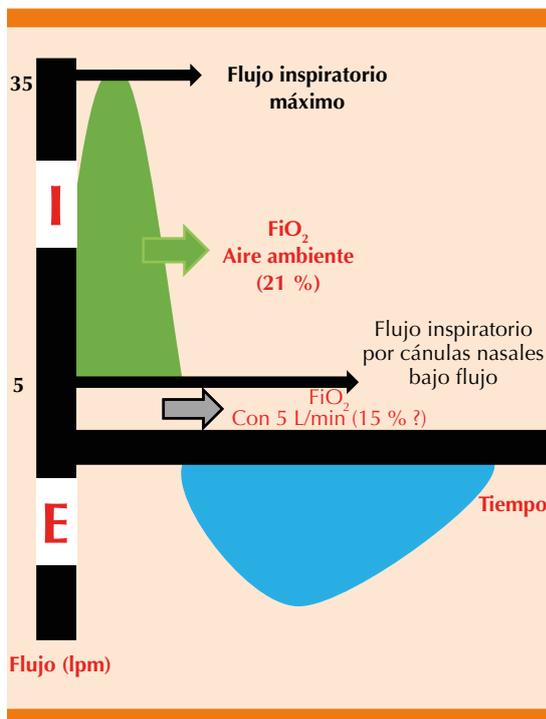


Figura 2. FiO_2 administrado con dispositivo de bajo flujo.

I: inspiración; E: espiración; FiO_2 : fracción inspirada de oxígeno; L/min: litros/minuto; lpm: litros por minuto.

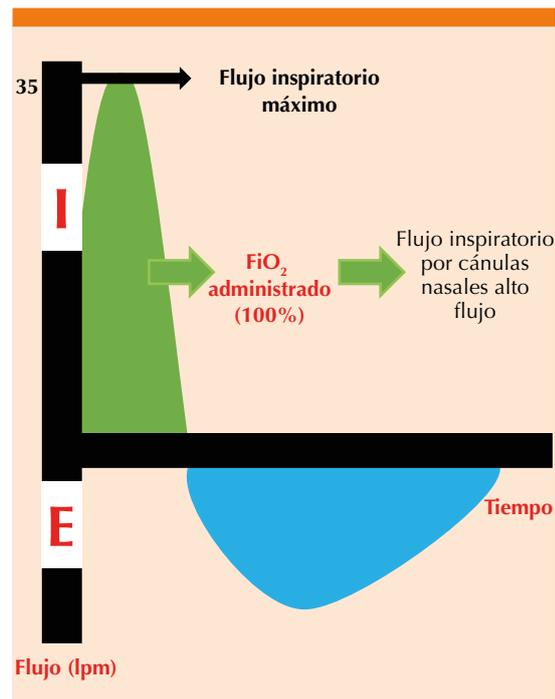


Figura 3. FiO_2 administrado con dispositivo de alto flujo.

I: inspiración; E: espiración; FiO_2 : fracción inspirada de oxígeno; lpm: litros por minuto.

proporcionando beneficios que se explican con diferentes mecanismos de acción:^{17,18,19}

1. Humidificación y calentamiento del aire (mantiene la integridad de la mucosa).
2. Disminución del espacio muerto anatómico (remueve CO₂).
3. Disminución del costo metabólico (menor trabajo respiratorio)
4. Presión positiva al final de la espiración o PEEP (es variable, depende del flujo inspiratorio y espiratorio, de la respiración con boca abierta o cerrada).
5. Mejora la mecánica respiratoria (incrementa la capacidad residual funcional).

Respecto al soporte respiratorio no invasivo para tratar la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica, éste tiene como objetivo mejorar la oxigenación, evitar la intubación orotraqueal del paciente, pero, sin retrasarla. Existe disparidad en los puntos de corte para el inicio de la oxigenoterapia no invasiva de alto flujo (OAF) y, a su vez, los puntos de corte para establecer fracaso o necesidad de intubación orotraqueal.²⁰ El estudio FLORALI, publicado por Frat y colaboradores,²¹ es uno de los textos más citados al referirnos a la oxigenoterapia no invasiva, incluyó pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica con PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg y > 25 rpm con necesidad de terapia de oxígeno convencional > 10 L/min. Incluyó 3 grupos con asignación al azar: 1) terapia de oxígeno convencional; 2) ventilación mecánica no invasiva (VMNI) y 3) cánulas nasales de alto flujo (CNAF). Se excluyeron los pacientes con antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, edema agudo pulmonar, hipercapnia (PaCO₂ > 45 mmHg) y pacientes con inestabilidad hemodinámica. La tasa de intubación orotraqueal fue del 47, 50 y 38%, respectivamente con p = 0.18. A los 28 días, el número de días libres

sin ventilación mecánica fue mayor en el grupo de CNAF vs terapia de oxígeno convencional y VMNI con p = 0.02. El HR para mortalidad a 90 días fue de 2.01 (IC95% 1.01 a 3.99) con terapia de oxígeno convencional versus CNAF con p = 0.046 y 2.50 (IC95% 1.31 a 4.78) con VMNI versus CNAF con p = 0.006. Por otro lado, en los pacientes con COVID-19, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la OAF y la VMNI al mismo nivel (semáforo amarillo, recomendación condicional), ya que ambas terapias deberían administrarse a pacientes seleccionados con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica; se especifica que, en comparación con la terapia de oxígeno convencional, la OAF y la VMNI reducen la necesidad de intubación.²² A favor de las CNAF podemos decir que el paciente las tolera mejor con respecto a la VMNI, ocurren menos lesiones en la piel, existe menor limitación para comer o hablar y es mejor el manejo de secreciones.²³ Resulta de vital importancia utilizar predictores de éxito o fracaso cuando usamos la terapia de oxígeno convencional, CNAF (IROX) o VMNI (HACOR), que nos permitan decidir de manera práctica y oportuna la necesidad de intubación orotraqueal.^{24,25} Sin embargo, la oxigenoterapia no invasiva parece segura y efectiva en presencia de hipoxemia leve a moderada (PaO₂/FiO₂ > 150 mmHg), mientras que no existe evidencia concluyente sobre si debe aplicarse en el tratamiento de la hipoxemia moderada a grave (PaO₂/FiO₂ ≤ 150 mmHg).²⁶

OXIGENOTERAPIA NO INVASIVA EN PACIENTES CON COVID-19

En la actualidad pareciera un dogma médico basar nuestra práctica clínica y la toma de decisiones en medicina basada en evidencia, y los pacientes con COVID-19 no son la excepción. Múltiples estudios se han publicado desde el inicio de la pandemia hasta hoy con la intención de orientarnos respecto a qué tipo de oxigenoterapia administrar: no invasiva (bajo o alto flujo) o invasiva (intubación orotraqueal)



y cuál es el momento oportuno para cada una de ellas.²⁷ Comencemos por argumentar que la concentración de oxígeno se asocia con los resultados, de hecho, nuestro objetivo en los pacientes será siempre evitar la hipoxemia y la hiperoxemia; aunque el rango es controvertido, se sugiere mantener niveles de PaO₂ entre 60 y 100 mmHg.²⁸ Por otra parte, la SpO₂ objetivo para los pacientes con COVID-19 recomendada es mantener 92 al 96%.²⁹ Una SpO₂ < 92% incrementa la mortalidad con HR 1.62 (IC95% 1.02-2.56),³⁰ pero también la SpO₂ > 96% la incrementa con RR 1.21 (IC95% 1.03-1.43).³¹ Por otro lado, se ha documentado mayor estrés oxidativo cuando utilizamos FiO₂ > 0.6, de la mano del tiempo de exposición.³²

La oxigenoterapia implica “evidencia y arte clínico”: el médico realiza ajustes a los diferentes dispositivos, a la cabecera del paciente, evaluando la respuesta clínica. La fineza siempre implicará “ensayo y error”, cada paciente merece atención individualizada.³³ Respecto a la oxigenoterapia no invasiva de bajo flujo, su objetivo será mantener SpO₂ > 92%, recordando que el flujo máximo administrado por estos dispositivos es de 15 L/min,⁶ pero no solo es mantener SpO₂ > 92%, la variable más importante para el siguiente paso es la frecuencia respiratoria (FR), la cual, si es de más de 26 rpm después de 60 min (ABC 0.81, IC95% 0.61-0.95, p = 0.005) a pesar de alcanzar SpO₂ objetivo, determinará el uso de oxigenoterapia no invasiva de alto flujo.³⁴

La primera determinante para administrar oxigenoterapia no invasiva de alto flujo o intubar al paciente con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica por COVID-19 será la PaO₂/FiO₂. La oxigenoterapia no invasiva de alto flujo puede ser efectiva con PaO₂/FiO₂ > 150 mmHg, mientras que valores menores pudieran ser determinantes en la decisión de intubar, aunque esto último no puede estar sustentado en esta sola variable.²⁶ Algunos autores distinguen que la PaO₂ es más

precisa y menos ambigua que la PaO₂/FIO₂ con el argumento de que ningún órgano del cuerpo detecta PaO₂/FIO₂, mientras que varios órganos responden a cambios minúsculos en la PaO₂. Además, la PaO₂/FIO₂ no participa en los procesos biológicos. Tal vez los pacientes con PaO₂ ≥ 120 mmHg y FIO₂ ≤ 60% se beneficien de la oxigenoterapia no invasiva de alto flujo y eviten ser intubados, pero como ya lo comentamos, una decisión vital (intubación) no puede sustentarse en una única variable.³⁵ Siempre que podamos, debemos ir más allá de la SpO₂, considerando la forma sigmoidea de la curva de disociación del oxígeno, porque una oximetría de pulso entre 92 y 96% puede representar PaO₂ entre 60 y 200 mmHg, valores extremadamente diferentes con mucha connotación respecto al tratamiento.³⁶

Las cánulas nasales de alto flujo aumentan los días libres del ventilador (diferencia media de 8 días, IC95% 4.4 a 117 días), disminuyen los días de estancia en UCI (diferencia media de -8.2 días, IC95% -12.7 a -3.6 días), pero no disminuyen la mortalidad (OR 0.64, IC95% 0.25 a 1.64).³⁷ Cuando administramos oxigenoterapia con cánulas nasales de alto flujo debe mantenerse estrecho seguimiento mediante el índice ROX (IROX), definido como la relación entre SpO₂/FiO₂ sobre FR, descrito y validado para predecir éxito o fracaso de la terapia con cánulas nasales de alto flujo en insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica secundaria a neumonía.³⁸ Los pacientes con IROX > 4.88 después de 2, 6 y 12 horas de tratamiento con cánulas nasales de alto flujo tienen menos posibilidades de ser intubados, mientras que un IROX < 4.88 podría ameritar intubación en las primeras 12 horas; lo más importante es la evaluación dinámica, minimizando el riesgo de retrasar la intubación orotraqueal.³⁹

La ventilación mecánica no invasiva se ha utilizado para tratar la insuficiencia respi-

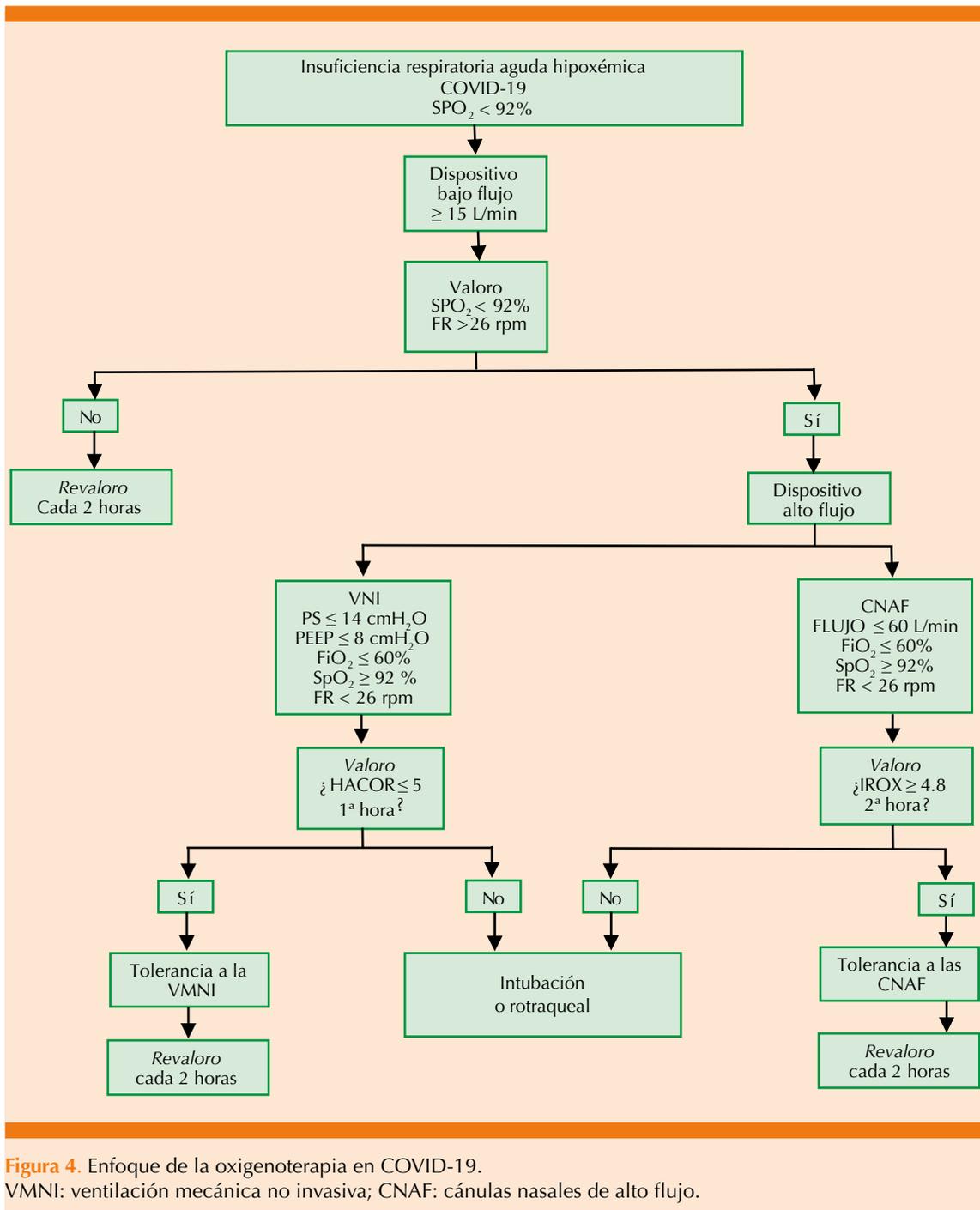


Figura 4. Enfoque de la oxigenoterapia en COVID-19.
VMNI: ventilación mecánica no invasiva; CNAF: cánulas nasales de alto flujo.



ratoria aguda hipoxémica en pacientes con COVID-19.⁴⁰ Regularmente se utiliza presión soporte ≤ 12 cmH₂O, PEEP ≤ 8 cmH₂O y FiO₂ $\leq 60\%$, en presencia de valores superiores debe considerarse intubación orotraqueal. Respecto a la PaO₂/FIO₂ y la PaO₂, no difieren los valores en comparación con los utilizados para cánulas nasales de alto flujo (CNAF).⁴¹ De hecho, en pacientes bien seleccionados con PaO₂/FIO₂ > 150 mmHg el porcentaje de éxito varía entre un 60 y un 75%, principalmente cuando se utiliza casco,⁴² aunque el estudio HENIVOT documentó que no existe diferencia entre los días de soporte ventilatorio: 20 (RIQ, 0-25) para el grupo de casco y 18 (RIQ, 0-22) para el grupo de CNAF, $p = 0.26$. La intubación orotraqueal fue menor en el grupo de casco en comparación con el grupo de CNAF (30 vs 51% $p = 0.03$). La tasa de mortalidad fue del 24% en el grupo de casco y del 25% en el grupo de CNAF sin diferencia estadística ($p = 0.99$).⁴³ El seguimiento de los pacientes con VMNI para decidir intubación orotraqueal se realiza con la puntuación HACOR (siglas del inglés *heart rate, acidosis, consciousness, oxygenation, respiratory rate*), donde los pacientes con HACOR > 5 puntos a la primera hora fueron intubados antes de 12 horas, su sensibilidad es del 73%, especificidad del 90%, valor predictivo positivo del 87%, valor predictivo negativo del 78% y precisión del 82%.⁴⁴ **Figura 4**

Por último, es importante mencionar la posición decúbito prono en pacientes con respiración espontánea, no intubados, tratados con dispositivos de bajo o alto flujo. Por tanto, esta posición podría posponer o evitar la intubación y sus riesgos inherentes.⁴⁵ Por último, la evidencia científica relacionada con la generación y dispersión de bioaerosoles, a través de los dispositivos de oxigenoterapia no invasiva, refiere que no existe mayor riesgo de infección para el personal de salud que atiende a los pacientes, por lo que pueden utilizarse de manera segura.⁴⁶

CONCLUSIONES

La oxigenoterapia no invasiva es el tratamiento de primera línea para los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica secundaria a COVID-19. Los dispositivos de alto flujo pueden ser efectivos en pacientes bien seleccionados, teniendo como objetivo mejorar la oxigenación y evitar la intubación orotraqueal del paciente, pero sin retrasarla. La oxigenoterapia no invasiva puede utilizarse de manera segura para el personal de salud, sin mayor riesgo de infección por aerosoles.

REFERENCIAS

1. Heffner JE. The story of oxygen. *Respir Care* 2013; 58 (1): 18-31. doi: 10.4187/respcare.01831.
2. Sena LA, Chandel NS. Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species. *Mol Cell* 2012; 48 (2): 158-67. doi: 10.1016/j.molcel.2012.09.025.
3. Bitterman H. Bench-to-bedside review: oxygen as a drug. *Crit Care* 2009; 13 (1): 205. doi: 10.1186/cc7151.
4. Nakane M. Biological effects of the oxygen molecule in critically ill patients. *J Intensive Care* 2020; 8 (1): 95. <https://doi.org/10.1186/s40560-020-00505-9>.
5. Zubieta-Calleja G, Zubieta-De Urioste N. Pneumolysis and "silent hypoxemia" in COVID-19. *Indian J Clin Biochem* 2020; 36 (1): 1-5. doi: 10.1007/s12291-020-00935-0.
6. Organización Mundial de la Salud (OMS). Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. *Interim guidance* 2020; 5: 19.
7. O'Driscoll BR, Howard LS, Earis J, Mak V. British Thoracic Society Guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *BMJ Open Respir Res* 2017; 4 (1): e000170. doi: 10.1136/bmjresp-2016-000170.
8. Arora S, Tantia P. Physiology of oxygen transport and its determinants in intensive care unit. *Indian J Crit Care Med* 2019; 23 (Suppl 3): S172-S177. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23246.
9. Sousa JS, D'Imprima E, Vonck J. Mitochondrial respiratory chain complexes. *Subcell Biochem* 2018; 87: 167-227. doi: 10.1007/978-981-10-7757-9_7.
10. Sarkar M, Niranjan N, Banyal PK. Mechanisms of hypoxemia. *Lung India* 2017; 34 (1): 47-60. doi: 10.4103/0970-2113.197116.
11. Koch CJ, Evans SM. Optimizing hypoxia detection and treatment strategies. *Semin Nucl Med* 2015; 45 (2): 163-176. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2014.10.004.

12. Young PJ, Bellomo R. The risk of hyperoxemia in ICU patients. Much ado about O₂. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200 (11): 1333-1335. doi: 10.1164/rccm.201909-1751ED.
13. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, et al. Oxidative stress: Harms and benefits for human health. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017: 8416763. doi: 10.1155/2017/8416763.
14. Nouri-Vaskeh M, Sharifi A, Khalili N, Zand R, et al. Dyspneic and non-dyspneic (silent) hypoxemia in COVID-19: Possible neurological mechanism. *Clin Neurol Neurosurg* 2020; 198: 106217. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106217.
15. Leeies M, Flynn E, Turgeon AF, Paunovic B, et al. High-flow oxygen via nasal cannulae in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2017; 6 (1): 202. doi: 10.1186/s13643-017-0593-5.
16. Jaber S, Citerio G, Slutsky AS. Acute respiratory failure and mechanical ventilation in the context of the COVID-19 pandemic: why a special issue in ICM? *Intensive Care Med* 2020; 46 (12): 2131-2132. doi: 10.1007/s00134-020-06298-7.
17. Nishimura M. High-flow nasal cannula oxygen therapy in adults: physiological benefits, indication, clinical benefits, and adverse effects. *Respir Care* 2016; 61: 529-541. doi: 10.4187/respcare.04577.
18. Rochweg 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; 46 (12): 2226-2237. doi: 10.1007/s00134-020-06312-y.
19. Masclans JR, Pérez-Terán P, Roca O. The role of high flow oxygen therapy in acute respiratory failure. *Med Intensiva* 2015; 39 (8): 505-15.
20. González-Castro A, Fajardo Campoverde A, Medina A, Modesto V, et al. Ventilación mecánica no invasiva y oxigenoterapia de alto flujo en la pandemia COVID-19: El valor de un empate. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2021; 45 (5): 320-321. Spanish. doi: 10.1016/j.medint.2020.04.017.
21. Frat J-P, Thille AW, Mercat A, Girault C, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015; 372: 2185-96. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1503326>.
22. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. Disponible en: <https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf> [Consultado el 22 de abril de 2020].
23. Beng-Leong L, Wei Ming N, Wei Feng L. High flow nasal cannula oxygen versus noninvasive ventilation in adult acute respiratory failure: a systematic review of randomized-controlled trials. *Eur J Emerg Med* 2019; 26 (1): 9-18. doi: 10.1097/MEJ.0000000000000557.
24. Roca O, Messika J, Caralt B, Garcia-de Acilu M, 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; 35: 200-5. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.05.022.
25. Guia MF, Boléo-Tomé JP, Imitazione P, Polistina GE, et al. Usefulness of the HACOR score in predicting success of CPAP in COVID-19-related hypoxemia. *Respir Med* 2021; 187: 106550. doi:10.1016/j.rmed.2021.106550.
26. Grieco DL, Maggiore SM, Roca O, Spinelli E, et al. Non-invasive ventilatory support and high-flow nasal oxygen as first-line treatment of acute hypoxemic respiratory failure and ARDS. *Intensive Care Med* 2021; 47: 851-866. doi: 10.1007/s00134-021-06459-2.
27. Tobin MJ. Basing respiratory management of COVID-19 on physiological principles. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201 (11): 1319-1320. doi: 10.1164/rccm.202004-1076ED.
28. Demiselle J, Calzia E, Hartmann C, Messerer D, et al. Target arterial PO₂ according to the underlying pathology: a mini-review of the available data in mechanically ventilated patients. *Ann Intensive Care* 2021; 11 (1): 88. doi:10.1186/s13613-021-00872-y.
29. Shenoy N, Luchtel R, Gulani P. Considerations for target oxygen saturation in COVID-19 patients: are we under-shooting? *BMC Med* 2020; 18: 260. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01735-2>.
30. Barrot L, Asfar P, Mauny F, Winiszewski H, et al. Liberal or conservative oxygen therapy for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2020; 382 (11): 999-1008. doi: 10.1056/NEJMoa1916431.
31. Chu DK, Kim LH, Young PJ, Zamiri N, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2018; 391 (10131): 1693-1705. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30479-3.
32. Thomson L, Paton J. Oxygen toxicity. *Paediatr Respir Rev*. 2014 Jun;15(2):120-3. doi: 10.1016/j.prrv.2014.03.003.
33. Tobin MJ. Generalizability and singularity. The crossroads between science and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189 (7): 761-2. doi: 10.1164/rccm.201403-0408ED.
34. Blez D, Soulier A, Bonnet F, Gayat E, Garnier M. Monitoring of high-flow nasal cannula for SARS-CoV-2 severe pneumonia: less is more, better look at respiratory rate. *Intensive Care Med* 2020; 46 (11): 2094-2095. doi:10.1007/s00134-020-06199-9.
35. Tobin MJ, Jubran A, Laghi F. P_{aO_2}/F_{iO_2} ratio: the mismeasure of oxygenation in COVID-19. *Eur Respir J* 2021; 57 (3): 2100274. doi:10.1183/13993003.00274-2021.
36. Tobin MJ. Basing respiratory management of COVID-19 on physiological principles. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201 (11): 1319-1320. doi: 10.1164/rccm.202004-1076ED.
37. Mellado-Artigas R, Ferreyro BL, Angriman F, Hernandez-Sanz M, et al. High-flow nasal oxygen in patients with COVID-19-associated acute respiratory failure. *Crit Care* 2021; 25: 58. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03469-w>.
38. Roca O, Caralt B, Messika J, Samper M, 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 (11): 1368-1376. doi: 10.1164/rccm.201803-0589OC.



39. Ricard JD, Roca O, Lemiale V, Corley A, et al. Use of nasal high flow oxygen during acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2020; 46 (12): 2238-2247. doi:10.1007/s00134-020-06228-7.
40. Guan L, Zhou L, Le Grange JM, Zheng Z, et al. Non-invasive ventilation in the treatment of early hypoxemic respiratory failure caused by COVID-19: considering nasal CPAP as the first choice. *Crit Care* 2020; 24: 333. doi: 10.1186/s13054-020-03054-7.
41. Fu Y, Guan L, Wu W, Yuan J, et al. Noninvasive ventilation in patients with COVID-19-related acute hypoxemic respiratory failure: A retrospective cohort study. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 638201. doi: 10.3389/fmed.2021.638201.
42. Bellani G, Grasselli G, Cecconi M, Antonini L, et al. Noninvasive ventilatory support of patients with COVID-19 outside the intensive care units (WARD-COVID). *Ann Am Thorac Soc* 2021; 18 (6): 1020-1026. doi: 10.1513/AnnalsATS.202008-1080OC.
43. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, Rosa T, 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: The HENIVOT randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 325 (17): 1731-1743. doi:10.1001/jama.2021.4682.
44. Duan J, Han X, Bai L. Assessment of heart rate, acidosis, consciousness, oxygenation, and respiratory rate to predict noninvasive ventilation failure in hypoxemic patients. *Intensive Care Med* 2017; 43 (2): 192-199. doi: 10.1007/s00134-016-4601-3.
45. Coppo A, Bellani G, Winterton D. Feasibility and physiologic effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON-COVID): a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2020. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30268-X.
46. Li J, Fink JB, Ehrmann S. High-flow nasal cannula for COVID-19 patients: low risk of bio-aerosol dispersion. *Eur Respir J* 2020; 55 (5): 2000892. doi:10.1183/13993003.00892-2020.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems (OJS)* que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.