



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"**

**“EFECTO DEL USO DE CÁNULAS NASALES DE ALTO FLUJO EN LA
MORTALIDAD DE PACIENTES CON ENFERMEDAD GRAVE POR COVID-19”**

**TÉSIS:
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:
DR. GUILLERMO ENRIQUE CHAN PUGA**

**ASESOR:
DR. ALFREDO TORRES VILORIA**

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO DE 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

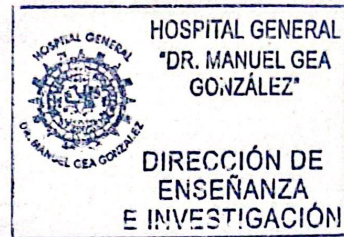
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

AUTORIZACIONES

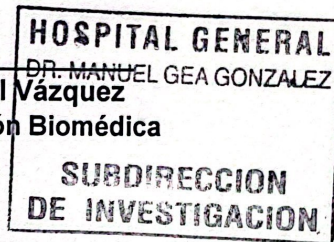


A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Elvira Castro Martínez".

Dra. Elvira Castro Martínez
Encargada de la Dirección de Enseñanza e Investigación

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Rosa Patricia Vidal Vázquez".

Dra. Rosa Patricia Vidal Vázquez
Subdirector de Investigación Biomédica



A handwritten signature in black ink, appearing to read "Erika Karina Tenorio Aguirre".

Dra. Erika Karina Tenorio Aguirre
Jefe del Servicio y Profesor titular de Medicina Interna

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Alfredo Torres Vilorio".

Dr. Alfredo Torres Vilorio
Departamento de Medicina Interna
Asesor de tesis

Este trabajo de tesis con número de registro: 26-52-2022 presentado por el Dr. Guillermo Enrique Chan Puga y se presenta en forma con visto bueno por el tutor principal de la tesis el Dr. Alfredo Torres Vioria con fecha 26 de septiembre 2022.



Dra. Rosa Patricia Vidal Vázquez
Subdirector de Investigación Biomédica



Dr. Alfredo Torres Vioria
Investigador Principal

Dr. Alfredo Torres Vioria
Investigador Principal

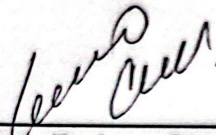
Dr. Guillermo Enrique Chan Puga
Investigador Académico Principal

"EFECTO DEL USO DE CÁNULAS NASALES DE ALTO FLUJO EN LA MORTALIDAD DE PACIENTES CON ENFERMEDAD GRAVE POR COVID-19.

Este trabajo fue realizado en el Hospital General "Dr Manuel Gea González" en la División de Medicina Interna bajo la dirección del Dr. Alfredo Torres Vilorio con el apoyo de los adscritos de la división inicial quienes orientaron y aportaron a la conclusión de este trabajo.



Dr. Alfredo Torres Vilorio
Investigador Principal



Dr. Guillermo Enrique Chan Puga
Investigador Asociado Principal

ÍNDICE

1. RESUMEN
2. MARCO TEÓRICO (ANTECEDENTES)
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
4. JUSTIFICACIÓN
5. OBJETIVOS
6. HIPÓTESIS
7. TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO
8. MATERIAL Y MÉTODOS
9. CONSIDERACIONES ÉTICAS
10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO
11. RESULTADOS
12. DISCUSIÓN
13. CONCLUSIÓN
14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS
15. ANEXOS

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Las Cánulas Nasales de Alto Flujo (CNAF) proporciona una mayor concentración y flujo de oxígeno, lo que resulta en la disminución del espacio muerto anatómico al evitar la reinhalación y garantizar una espiración final positiva. Sin embargo, el uso de CNAF en neumonía por Covid-19 ha sido controvertido. Existe información controvertida acerca de su beneficio, teniendo utilidad en estudios observacionales, sin embargo, existen ensayos clínicos y meta-análisis donde no se ha encontrado beneficio con respecto a mortalidad.

OBJETIVO: Comparar la mortalidad entre pacientes con uso de cánulas de alto flujo y pacientes con terapia de oxígeno convencional con COVID-19 grave

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio observacional, analítico, transversal y prolectivo de 427 pacientes con neumonía grave por COVID-19. La recopilación de datos incluyó las características de los pacientes, los datos de laboratorio, días de hospitalización en pacientes con y sin CNAF. Se utilizó un análisis de regresión de COX para evaluar si el uso de CNAF se asoció a mayor sobrevida.

RESULTADOS: La edad media de los pacientes fue de 54 ± 15 años, 64.9% eran hombres, la media de índice de masa corporal (IMC) al ingreso fue de 28.1 ± 5.9 kg/m², la mediana de estancia intrahospitalaria fue de 11 (7-18) días y 35.1% usaron CNAF. En general, 30.2% tuvieron ventilación mecánica invasiva y 26.9% de los pacientes fueron egresados por resolución de la neumonía. El análisis univariado mostró que el uso de CNAF se asoció a HR=1.466 (1.006-2.138) mayor probabilidad de sobrevida durante la hospitalización ($p=0.047$), aunque no redujo el riesgo de ventilación mecánica (1.402 [0.985-1.996]; $p=0.061$). Sin embargo, el análisis de regresión de COX, el uso de CNAF no mostró aumento de sobrevida (1.352 [0.861-2.122; $p=0.19$]), ni reducción en el riesgo de progresión a ventilación mecánica invasiva (1.206 [0.776-1.875]) en pacientes con neumonía por Covid-19.

CONCLUSIÓN: En pacientes con neumonía por Covid-19, el uso de CNAF tuvo tendencia a aumentar la sobrevida intrahospitalaria, sin embargo no hubo diferencia significativa para sobrevida y reducción de ventilación mecánica en pacientes con neumonía grave por Covid-19 en un hospital de segundo nivel de México.

MARCO TEÓRICO

A finales de 2019, se reportaron casos de una neumonía de origen desconocido en la ciudad de Wuhan, China. Actualmente se ha identificado el patógeno causante como un coronavirus, que ha sido designado como SARS-CoV-2¹. Los coronavirus, pueden causar infecciones respiratorias en una variedad amplia de especies, incluyendo a los humanos. En 2003, se identificó el SARS-CoV, causante de una epidemia que se originó en China y abarcó 26 países, con 8422 casos reportados y una mortalidad del 11%². En 2012, otro ejemplar de esta familia, el MERS-CoV fue responsable de una epidemia en el oriente medio, con 2494 casos reportados y una mortalidad del 34%².

Posterior a la identificación de este nuevo virus, consecuencia de su rápida propagación en toda China, la OMS declaró el brote de este virus como una emergencia de salud pública de importancia internacional. En febrero de 2020, se nombró a la enfermedad causada por este virus como COVID-19. A pesar de los esfuerzos por contener este brote, el virus se propagó rápidamente a través del mundo, y en marzo de 2020, la OMS declaró la enfermedad por COVID-19 como una pandemia³. Desde los primeros casos reportados, el SARS-CoV-2 se ha transmitido a una velocidad que sobrepasa a la del SARS y el MERS, siendo que, al momento, la pandemia continúa y al mes de marzo de 2022, son reportados por la OMS 464,809,377 casos, con un total de 6,062,536 muertes en el mundo⁴.

El SARS-CoV-2 se transmite de forma principal a través de partículas víricas que se encuentran en aerosoles liberados por una persona infectada^{3,5}. Este virus posee una proteína, denominada proteína Spike o S, que tiene como receptor a la enzima convertidora de angiotensina (ACE-2), si bien tiene una distribución amplia, se localiza de forma predominante en el epitelio respiratorio, bronquios y pulmones, explicando el tropismo que posee este virus y las manifestaciones clínicas que puede producir.

El virus tiene un tiempo de incubación de entre 1 a 14 días, siendo más común un tiempo de 5 días. El cuadro clínico generado por esta enfermedad puede variar desde asintomático, hasta un síndrome de dificultad respiratoria agudo (SIRA). Las

principales manifestaciones clínicas son fiebre, fatiga y tos seca. De igual manera, se ha reportado pérdida del gusto y el olfato³. Ciertos pacientes presentan un mayor riesgo de progresión hacia una forma severa de la enfermedad, tales como pacientes mayores de 60 años y aquellos con comorbilidades. En estos pacientes, la entrada del virus a las células puede producir una liberación desproporcionada de citocinas, llamado como *tormenta de citocinas*, que generan un estado proinflamatorio y deterioro multiorgánico, presentándose como SIRA y ameritando atención en una unidad de cuidados intensivos.^{2,5}

En un estudio retrospectivo realizado durante los primeros dos meses del brote de SARS-CoV-2 en China, que incluyó 1099 pacientes, se determinó que la mediana de edad era de 47 años, con un tiempo de incubación de 4 días. Se midió un desenlace compuesto por requerimiento de unidad de cuidados intensivos (UCI), ventilación mecánica y muerte, presentándose en el 6.1% de los pacientes. Sin embargo, en aquellos catalogados como con enfermedad grave el desenlace se encontró en el 24.9%⁶.

En otra serie de pacientes en China, de 72,314 pacientes, el 81% fue considerado como casos leves (sin neumonía o neumonía leve), 14% fueron considerados graves y el 5% fueron considerados críticos (insuficiencia respiratoria, choque séptico y falla multiorgánica), encontrándose una mortalidad del 2.3%. Sin embargo, esta mortalidad aumentó hasta el 49% en aquellos pacientes considerados como críticos^{3,7}.

En el Reino Unido, durante la primera ola de enfermedad por COVID-19, de 20,133 pacientes, el 17% ameritó estancia en una unidad de cuidados intensivos, el 16% ameritó ventilación no invasiva y el 10% de los pacientes ameritaron ventilación invasiva. El 26% del total de pacientes fallecieron, mientras que, de los pacientes admitidos en UCI, el 34% fallecieron⁸. Estos datos son similares a los presentados en 5700 pacientes hospitalizados en Nueva York de marzo a abril de 2020, donde se reportó que un 14.2% de los pacientes requirieron ingreso a UCI, el 12.2% requirió ventilación mecánica invasiva, con una mortalidad del 24.5% en pacientes ingresados en UCI⁹.

Hasta el momento, no existe una terapia completamente efectiva para tratar la infección por SARS-CoV-2. El tratamiento se encuentra centrado principalmente en las terapias de soporte, como lo es la oxigenoterapia en caso necesario. Según datos de una cohorte de pacientes en Reino Unido, el 76% de los pacientes con COVID-19 requirieron oxígeno suplementario y 10% ventilación mecánica invasiva¹⁰.

Al inicio de la pandemia, tomando en cuenta los grandes números de pacientes que ameritaban atención hospitalaria y ventilación mecánica invasiva, la *European Society for Intensive Care Medicine* (ESICM) y la *Surviving Sepsis Campaign*, recomendaron el uso de ventilación mecánica no invasiva en aquellos pacientes con falla respiratoria, con el objetivo de reducir el requerimiento de ventilación mecánica invasiva¹¹.

Si bien la evidencia que respalda estas recomendaciones es débil, tanto la administración de oxígeno a través de cánulas nasales de alto flujo como la ventilación no invasiva a través de casco, se consideran alternativas efectivas en pacientes con SIRA¹². En un metaanálisis que evaluó la mortalidad a 90 días y el requerimiento de intubación a 30 días en pacientes tratados con ventilación mecánica no invasiva, se encontró un menor riesgo de requerimiento de intubación, pero no se encontró impacto en reducción de la mortalidad¹³.

Las cánulas nasales de alto flujo (CNAF) tuvieron su auge al inicio de los años 2000, proporcionando una alternativa para tratar la insuficiencia respiratoria hipoxémica, teniendo como beneficio la interfaz menos invasiva y su capacidad de disminuir el espacio muerto anatómico¹⁴. El sistema se compone de un generador de flujo, humidificador, una rama inspiratoria y la interfaz nasal. Dentro de sus efectos benéficos, se destaca una reducción de la presión parcial de CO₂, permite un mayor control de la fracción inspirada de oxígeno, y aunque no proporciona una presión positiva al final de la espiración (PEEP), si aumenta el volumen pulmonar al final de la espiración, reduciendo de esta forma el trabajo respiratorio generado por el paciente y proporcionando mayor confort^{14,15}.

Resultado de la poca evidencia que sustentara el uso de las cánulas de alto flujo en pacientes con neumonía por COVID-19, se desalentó su uso en un inicio por el temor de la dispersión de aerosoles y el contagio a personal de salud que estuviera en contacto con dichos pacientes, prefiriéndose una intubación temprana. Sin embargo, su uso generalizado debido a la escasez de recursos propició la generación de información que pudiera demostrar un beneficio en pacientes con COVID-19.

En una serie de 5 pacientes en un hospital de Italia, que previamente presentaron falla a terapia convencional con oxígeno y terapia mecánica no invasiva (CPAP), el uso de cánulas nasales de alto flujo demostró una adecuada tolerancia, así como una mejoría de la presión parcial arterial de oxígeno (PaO_2) y del índice PaO_2 /Fracción inspirada de oxígeno (FiO_2), sin lograr una significancia estadística¹⁶.

En otra serie de casos en China, se registraron 27 pacientes con falla respiratoria aguda, de los cuales 17 se inició terapia con CNAF, reportando que 7 de ellos presentaron falla a dicho tratamiento, ameritando terapia de rescate con CPAP y finalmente dos pacientes con ventilación invasiva. A pesar de estos datos, se encontró que pacientes con una PaO_2/FiO_2 menor a 200 presentaban un mayor riesgo de falla de las CNAF, con un 63% de pacientes con falla en contraste con un 0% en pacientes con un valor mayor a 200 de PaO_2/FiO_2 ¹⁷. Otra serie de 36 pacientes críticamente enfermos por COVID-19 reportó que de 36 pacientes con CNAF, el 72% presentó mejoría con alta a domicilio, sin embargo 10 pacientes presentaron falla al tratamiento ameritando ventilación invasiva¹⁸.

A pesar de contar con evidencia de estudios retrospectivos, en series de casos con muestras pequeñas, el uso de las cánulas de alto flujo se generalizó como medida para evitar la intubación y ventilación mecánica invasiva en pacientes con falla a terapia convencional de oxígeno durante la pandemia de COVID-19. Demostrándose que no hubo un mayor riesgo de contagio entre personal de salud y que la dispersión de aerosoles era similar entre pacientes con terapias de oxígeno estándar y las cánulas de alto flujo¹⁸.

Recientemente se han llevado a cabo estudios con mayor valor metodológico que otorgan mayor claridad a la terapia con dispositivos de alto flujo. En un metaanálisis publicado en marzo de 2022, enfocado en los beneficios de la posición prono en pacientes no intubados, se encontró un beneficio de dicha estrategia, principalmente en aquellos pacientes con dispositivos avanzados de ventilación, tales como las cánulas nasales de alto flujo y la ventilación mecánica no invasiva¹⁹. Este beneficio se caracterizó por una menor necesidad de intubación en los pacientes que combinaban ambas estrategias, sin embargo, no se reportó un impacto con significancia estadística en la mortalidad entre estos pacientes. Estos hallazgos fueron generados principalmente por un estudio publicado en 2021, que incluyó 6 ensayos clínicos aleatorizados, donde 1126 pacientes con requerimiento de cánulas nasales de alto flujo fueron asignados a posición prono o terapia estándar, reportándose un riesgo relativo de 0.75 (0.62-0.91) para el requerimiento de intubación y un riesgo relativo de 0.86 (0.68-1.11) para mortalidad a 28 días²⁰.

En una revisión sistemática publicada en febrero de 2022, se demostró una tasa de éxito (definida como la necesidad de cambiar de dispositivo de oxígeno) menor entre los pacientes con CNAF a comparación con aquellos con ventilación no invasiva, en contraste, la mortalidad entre los pacientes con CNAF fue menor que en pacientes con no invasiva, a pesar de tener un riesgo de progresión a intubación sin diferencia entre ambos grupos²¹.

Un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, que incluyó 1273 participantes, llevado a cabo en 48 centros hospitalarios en el Reino Unido, comparó los desenlaces entre pacientes con CPAP vs. terapia convencional de oxígeno y CNAF vs. terapia convencional de oxígeno. En este ensayo se encontró una reducción en el requerimiento de intubación y mortalidad a 30 días en los pacientes con CPAP, no así en los pacientes con CNAF. No hubo reducción en la mortalidad entre los pacientes con CPAP o CNAF y los que usaron terapias de oxígeno convencionales. Reportándose más eventos adversos en los pacientes con CPAP¹⁰.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el efecto que tiene el uso de las cánulas de alto flujo sobre la mortalidad en pacientes hospitalizados con enfermedad grave por COVID-19 en el Hospital Dr. Manuel Gea González?

JUSTIFICACIÓN

La pandemia por COVID-19 tomó por sorpresa al mundo a finales de 2019, con una rápida propagación y generando un porcentaje elevado de pacientes con enfermedad grave y pacientes críticos, la falta de recursos para manejar a estos pacientes hizo plantear estrategias para poder brindar una atención adecuada a los pacientes. Ante la falta de ventiladores mecánicos, se implementaron otras opciones de tratamiento que pudieran retrasar o evitar el requerimiento de ventilación mecánica invasiva, tales como las cánulas nasales de alto flujo y la ventilación mecánica no invasiva, si bien la evidencia que respaldaba el uso de estos dispositivos en falla respiratoria aguda era escasa. A medida que su uso se generalizó, las cánulas de alto flujo generaron resultados variables, teniendo beneficios medibles en algunas series de casos, sin embargo, existen ensayos clínicos aleatorizados que ponen en duda su utilidad.

Por lo anterior, se pretende determinar la experiencia del Hospital General Dr. Manuel Gea González con el uso de este dispositivo, determinando los desenlaces en cuanto a mortalidad y progresión a intubación endotraqueal y ventilación mecánica invasiva que presentaron los pacientes con enfermedad grave por COVID-19. De esta manera, se busca generar evidencia que sustente el uso de dispositivos no invasivos, si bien el diseño del estudio idealmente debería ser un ensayo clínico aleatorizado.

OBJETIVOS

- **OBJETIVO GENERAL**
 - Comparar la mortalidad entre pacientes con uso de cánulas de alto flujo y pacientes con terapia de oxígeno convencional con COVID-19 grave
- **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**
 - Comparar los días de estancia hospitalaria entre pacientes con cánulas de alto flujo y pacientes con terapia de oxígeno convencional con COVID-19 grave
 - Evaluar el requerimiento de intubación orotraqueal en pacientes con COVID-19 grave que utilizaron cánulas nasales de alto flujo o terapia de oxígeno convencional

HIPÓTESIS

El uso de cánulas nasales de alto flujo genera un efecto de reducción de la mortalidad en pacientes con enfermedad grave por COVID-19.

TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

Manipulación por el investigador: Observacional

Grupo de comparación: No aplica

Seguimiento: Transversal

Asignación de la maniobra: No aplica

Participación del observador: Analítico

Recolección de datos: Prolectivo

MATERIALES Y MÉTODOS

- **UNIVERSO DE ESTUDIO**

Expedientes clínicos de pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” del periodo del 1 abril 2020 al 28 febrero 2022.

- **POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Expedientes clínicos de pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” del periodo del 1 abril 2020 al 28 febrero con diagnóstico de COVID-19 grave

- **TAMAÑO DE MUESTRA**

Expedientes clínicos de pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” del periodo del 1 abril 2020 al 28 febrero con diagnóstico de COVID-19 grave

- **TIPO DE MUESTREO**

El cálculo se realizó utilizando la fórmula para cálculo de tamaño de muestra para detectar la diferencia de una proporción, con el programa Open Epi considerando un tamaño de la población de 1000 pacientes, heterogeneidad del 50%, nivel de confianza de 95% y margen de error de 5%.

- Total: 278 expedientes
- Tipo de muestreo: - Muestreo no probabilístico por conveniencia

- **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Expedientes de pacientes con edad igual o mayor a 18 años
- Expedientes de pacientes de cualquier sexo

- Expedientes de pacientes que cumplan definición operacional de infección por SARS-CoV-2 grave
- Expedientes de pacientes que cuenten con información suficiente en el expediente para fines de este estudio

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Expedientes de mujeres embarazadas
- Expedientes de pacientes con neumopatía crónica previo al ingreso actual
- Expedientes de pacientes en quienes se documentó patología pulmonar de etiología diferente al SARS-CoV-2.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

No aplica

- **DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES:**

Clasificación Variables: Independientes		Clasificación Variables: Dependientes	
Variable	Escala e índice	Variable	Escala e índice
SEXO	CUALITATIVA NOMINAL 1. MUJER 2. HOMBRE	ADMISIÓN A UCI	CUALITATIVA NOMINAL 1. SI 2. NO
EDAD	CUANTITATIVA DISCRETA AÑOS CUMPLIDOS	INTUBACIÓN ENDOTRAQUEAL	CUALITATIVA NOMINAL 1. SI 2. NO
PESO	CUANTITATIVA CONTINUA KILOGRAMOS	DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA	CUANTITATIVA CONTINUA DÍAS DESDE EL INGRESO HASTA EL DESENLACE
ÍNDICE DE MASA CORPORAL	CUALITATIVA ORDINAL 1. Bajo peso: <18.5 kg/m ² 2. Normal: 18.5-24.9 kg/m ²	DESENLACE (MUERTE)	CUALITATIVA NOMINAL 1. MEJORIA 2. MUERTE

	<ul style="list-style-type: none"> 3. Sobrepeso: 25-29.9 kg/m² 4. Obesidad I: 30-34.9 kg/m² 5. Obesidad II: 35-39.9 kg/m² 6. Obesidad III: >40 kg/m² 		
COMORBILIDADES	CUALITATIVA NOMINAL <ul style="list-style-type: none"> 1. DIABETES TIPO 2 2. HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA 3. OBESIDAD 4. TABAQUISMO 5. ALCOHOLISMO 6. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA 7. INFECCIÓN POR VIH 8. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA 9. INSUFICIENCIA HEPÁTICA 10. OTROS (Especificar) 		
USO DE ESTEROIDE	CUALITATIVA NOMINAL <ul style="list-style-type: none"> 1. SI 2. NO 		
DÍAS DE INICIO DE SÍNTOMAS	CUANTITATIVA CONTINUA DÍAS TRANSCURRIDOS DESDE EL INICIO DE SÍNTOMAS		
LINFOCITOS	CUANTITATIVA CONTINUA 10x3/mcl		
DESHIDROGENASA LÁCTICA	CUANTITATIVA CONTINUA UI/L		

FERRITINA	CUANTITATIVA CONTINUA ng/ml		
DÍMERO D	CUANTITATIVA CONTINUA mcg/ml		
PROTEÍNA REACTIVA C	CUANTITATIVA CONTINUA mg/dl		
USO DE CÁNULAS DE ALTO FLUJO	CUALITATIVA NOMINAL 1: SI 2: NO		

• **DEFINICIÓN CONCEPTUAL DE LAS VARIABLES:**

Independientes principales	o	Conceptual	Operacional
SEXO		Características de estructura reproductiva y funcional que diferencian entre organismo femenino y masculino	1. MUJER 2. HOMBRE
EDAD		Cifra que representa el tiempo transcurrido desde el nacimiento	AÑOS CUMPLIDOS
PESO		Masa o cantidad de peso expresado en kilogramos	KILOGRAMOS
ÍNDICE DE MASA CORPORAL		Indicador de la densidad corporal, determinada por la relación entre el peso y la talla	KILOGRAMOS ENTRE EL CUADRADO DE LA TALLA EN METROS (KG/M ²)
COMORBILIDADES		Presencia de uno o más trastornos o enfermedades además de la enfermedad o trastorno primario	1. DIABETES TIPO 2 2. HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA 3. OBESIDAD 4. TABAQUISMO 5. ALCOHOLISMO 6. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA 7. INFECCIÓN POR VIH 8. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

		9. INSUFICIENCIA HEPÁTICA OTROS (ESPECIFICAR)
USO DE ESTEROIDE	Utilización de dosis de esteroide durante la hospitalización del paciente	1. SI 2. NO
DÍAS DE INICIO DE SÍNTOMAS	Días transcurridos desde que el paciente reconoce el primer síntoma	DÍAS DESDE LA FECHA DE INICIO DE SÍNTOMAS HASTA LA FECHA DE INGRESO
LINFOCITOS	Tipo de glóbulo blanco que es parte del sistema inmune.	CONTEO TOTAL DE LINFOCITOS EXPRESADO EN 10X3/MCL
DESHIDROGENASA LÁCTICA	Enzima catalizadora que realiza conversión de lactato en piruvato	UI/L
FERRITINA	Proteína almacenadora, transportadora y liberadora de hierro. Funciona como marcador de inflamación	NG/ML
DÍMERO D	Producto de degradación de fibrina.	MCG/ML
PCR	Proteína plasmática circulante que aumenta niveles en respuesta a inflamación, se considera un reactante de fase aguda	G/L
USO DE CÁNULAS NASALES DE ALTO FLUJO	Dispositivo ventilatorio no invasivo que otorga oxígeno a un flujo de entre 30 a 60 L/min	1. SI 2. NO
Dependientes o generales		
ADMISIÓN A UCI	Traslado a unidad de cuidados intensivos, considerado el espacio de asistencia clínica de pacientes con una patología que haya alcanzado un nivel de severidad que suponga un peligro para la vida	1. SI 2. NO
INTUBACIÓN ENDOTRAQUEAL	Medida avanzada de permeabilización de vía aérea, colocándose una cánula a través de la boca hasta la tráquea	1. SI 2. NO
DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA	Número de días que permaneció hospitalizado el paciente	DÍAS TRANSCURRIDOS DESDE LA FECHA DE INGRESO HASTA LA FECHA DE EGRESO.
MUERTE	Pérdida permanente e irreversible de la vida	1. SI 2. NO

- **PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Se realizó una búsqueda de los casos diagnosticados con SARS-CoV-2, hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital General Dr. Manuel Gea González, en el período comprendido entre abril 2020 y febrero 2022, haciendo una revisión exhaustiva de los expedientes, para evaluar los criterios de selección, con los expedientes que cumplieron los criterios, se procedió a llenar la hoja de captura. Posterior a la evaluación de la base de datos, se exportó para realizar el análisis estadístico en paquetería SPSS.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado.

"Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud".

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Estadística descriptiva: Las variables categóricas se reportaron como porcentajes. Las variables continuas de distribución normal se reportaron como medias y desviación estándar. Las variables continuas de libre distribución se reportaron como medianas y percentil 25-75.

Estadística analítica: Al comparar los grupos las variables continuas se analizaron con t Student por tener distribución normal, y las de libre distribución se utilizó U de Mann-Whitney. Las variables cualitativas se utilizó Chi cuadrada.

Análisis Bivariado: Se utilizó la Correlación de Pearson para establecer el grado de correlación entre el uso de cánulas de alto flujo y el porcentaje de requerimiento de ventilación mecánica. Si la distribución es normal y nuestras variables a comparar sean cuantitativas continuas. Y en caso contrario la Correlación de Spearman.

Se realizó análisis multivariado, para determinar el peso que tiene nuestra variable independiente sobre las variables dependientes.

Se consideró estadísticamente significativo una $p < 0.05$

RESULTADOS

Se incluyeron 427 pacientes de la base de datos del servicio de Medicina Interna con diagnóstico de COVID-19 entre abril del 2020 y febrero de 2022. Del total de pacientes, 277 eran hombres (64.9%) y 150 mujeres (35.1%). La media de edad fue de 54.3 ± 15.09 años. Del total de la población, 82.7% (n=253) tenían menos de 70 años a su ingreso, y el 17.3% (n=74) tenían más de 70 años. La media del IMC fue de 28.13 ± 5.94 kg/m². Se encontró un IMC <18 kg/m² en 1.6% (n=7), IMC 18-24.9 en 27.2% (n=116), IMC 25-29.9 en 32.7% (n=161), IMC >30 en 32.3% (n=138).

En cuanto a las comorbilidades de los pacientes al momento del ingreso, el 40.6% (n=166) contaban con diagnóstico de diabetes, el 35.6% (n=145) tenían hipertensión arterial sistémica, 4.2% (n=17) contaban con diagnóstico de enfermedad renal crónica al momento del ingreso, 3.9% (n=16) contaban con diagnóstico de alguna enfermedad reumatológica, 0.7% (n=3) contaban con diagnóstico de infección por VIH, 5% (n=20) con hipotiroidismo y 30% (n=121) contaban con antecedente de tabaquismo.

Al momento del ingreso se registró una escala de SOFA con mediana de 2 (2-4), una escala APACHE con mediana de 7 (4-10), una escala CALL con mediana de 8 (7-10).

Tabla 1. Características de la población

Variable	
Edad (años)	54.3 ± 15.09
Sexo n, (%)	
Hombre	277 (64.9)
Mujer	150 (35.1)
Peso (kg)	76.5 ± 16.4
IMC (kg/m ²)	28.13 ± 5.94
Comorbilidades n, (%)	
Diabetes Tipo 2	166 (40.6)
Hipertensión arterial sistémica	145 (25.6)

Obesidad	138 (32.3)
Tabaquismo	121 (30)
Alcoholismo	120 (28.1)
Infección por VIH	3 (0.7)
Enfermedad renal crónica	17 (4.2)
Linfocitos (x10³/uL)	0.8 (0.5-1.1)
Deshidrogenasa láctica (UI/L)	374 (275-509)
Ferritina (ng/ml)	614 (291-1062)
Dímero D (mcg/ml)	0.4 (0.25-0.89)
Proteína C reactiva (mg/dl)	17.41 (7.21-24.42)
Uso de cánulas de alto flujo n (%)	150 (35.1)

En cuanto a las características bioquímicas al momento del ingreso, se registró una mediana de leucocitos 9.9 (7.1-14.5) x10³/uL, linfocitos con una mediana de 0.8, (.5-1.1) x10³/uL, una deshidrogenasa láctica con una mediana de 374 (275-509) UI/L, mediana de ferritina de 614 (291-1062) ng/ml, PCR con mediana de 17.41 (7.21-24.42) mg/dl, dímero D con mediana de 0.4 (0.25-0.89) mcg/ml.

En 150 pacientes (35.1%) se utilizó terapia de oxígeno con cánulas nasales de alto flujo, un total de 129 (30.2%) pacientes requirieron ventilación mecánica invasiva. El 73.1% (n=312) pacientes fallecieron durante su hospitalización.

De aquellos pacientes que utilizaron cánulas de alto flujo, 72.7% (n=109) fallecieron, mientras que el 73.3% (n=203) de quienes no las utilizaron fallecieron durante la hospitalización. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la mortalidad de los grupos (p=0.909)

Se encontró una mediana de 13.5 (9-20) días de estancia hospitalaria en aquellos pacientes con uso de CNAF, a comparación de aquellos que no utilizaron CNAF que tuvieron una mediana de 10 (7-16) días de estancia hospitalaria. Utilizando la prueba de Mann-Whitney U, se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los días de estancia hospitalaria de ambos grupos (p<0.001).

De los pacientes que no utilizaron CNAF, el 29.9% (n=87) ameritó ventilación mecánica invasiva, de los pacientes con CNAF el 36.8% (n=50) requirió ventilación invasiva.

Tabla 2. Mortalidad y progresión a intubación endotraqueal de pacientes con CNAF

	CNAF n=150	No CNAF N=277	Valor p
Mortalidad n, (%)	109 (72.7%)	203 (73.3%)	0.909
Intubación endotraqueal n, (%)	50 (36.8%)	87 (29.9%)	0.182
Días de estancia hospitalaria	13.5 (9-20)	10 (7-16)	<0.001

En el análisis univariado se encontró que el uso de CNAF se asoció a mayor probabilidad de sobrevida durante la hospitalización (HR 1.466 [IC95% 1.006-2.138; p=0.047]). Sin embargo, no redujo el riesgo de requerir ventilación mecánica invasiva (HR 1.402 [IC95% 0.985-1.996; p=0.61]).

El análisis de regresión de COX, ajustado por edad, sexo, IMC, comorbilidades, y variables bioquímicas, no demostró aumento en la sobrevida en los pacientes con uso de cánulas nasales de alto flujo (1.352 [0.861-2.122; p=0.19]), ni reducción en el riesgo de progresión a ventilación mecánica invasiva (1.206 [0.776-1.875]).

Se realizó un análisis de regresión de COX, ajustado por edad, sexo, IMC, comorbilidades y variables bioquímicas, incluyendo únicamente a los pacientes menores a 70 años, encontrando un aumento en la sobrevida con el uso de CNAF en este grupo de pacientes (1.837 [1.048-3.221; p=0.34]).

DISCUSIÓN

El presente estudio, tuvo como objetivo definir el impacto de las cánulas nasales de alto flujo sobre la mortalidad en pacientes con neumonía grave por COVID-19 en un hospital de segundo nivel de la Ciudad de México. En comparación con quienes no utilizaron cánulas nasales de alto flujo durante su hospitalización, no se encontró

diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad de los pacientes, sin embargo, sí se documentó una reducción en los días de estancia hospitalaria en aquellos pacientes en quienes se utilizó esta terapia avanzada de suplemento de oxígeno. Es importante destacar que existen numerosos estudios observacionales, con muestras pequeñas, donde se documentó utilidad de las cánulas nasales, sin embargo, estos resultados se midieron con parámetros como la PaO_2/FiO_2 y el riesgo de requerir ventilación mecánica invasiva, no con su impacto en mortalidad (17-19). Como tal, estos estudios retrospectivos no han tenido la suficiente evidencia para sustentar el beneficio del uso de cánulas nasales de alto flujo. En 2022 se publicó el RECOVERY-RS, ensayo clínico aleatorizado que midió el impacto de la ventilación no invasiva (CNAF y CPAP) sobre la mortalidad en pacientes con COVID-19. En este ensayo clínico no se encontró reducción en la mortalidad con el uso de CNAF en comparación con aquellos pacientes con terapia convencional de oxígeno (10). Existen resultados discordantes en cuanto al impacto sobre la mortalidad, ya que un metaanálisis publicado en 2021, evaluó 9 estudios, principalmente observacionales, y encontró una reducción en la mortalidad de los pacientes con uso de CNAF, siendo mayor su beneficio que el de otras estrategias de ventilación mecánica no invasiva (21).

En cuanto al requerimiento de ventilación mecánica invasiva, se reportó en el presente estudio que el 30.2% de la población ameritó esta terapia invasiva. Este hallazgo es superior al reportado en una serie de pacientes de Reino Unido, donde el 10% de los pacientes fueron sometidos a intubación endotraqueal, mientras que en una serie de pacientes en Nueva York, el 12.2% de los pacientes fueron intubados (8,9). De igual manera, la mortalidad fue superior en nuestro centro hospitalario, siendo cercana al 70%, mientras que en los estudios reportados previamente se encontró una frecuencia de mortalidad de entre el 20 y 30%. Esto se pudiera explicar por la mayor prevalencia de cuadros graves de enfermedad en nuestra población, así como la falta de espacios idóneos y de cuidados intensivos para pacientes ventilados en nuestro medio.

No se reportó menor riesgo de progresión a intubación endotraqueal y ventilación mecánica invasiva en pacientes en quienes se utilizaron las CNAF, este hallazgo contrasta con diversos estudios publicados como el RECOVERY-RS, donde el beneficio de utilizar terapias de oxígeno no invasivas fue generado principalmente por el menor riesgo de progresión a intubación endotraqueal (8), de igual manera, un meta-análisis que evaluó la posición prona con terapias ventilatorias no invasivas, documentó que al combinar ambas estrategias existía una reducción de cerca del 25% de ameritar intubación endotraqueal (20). Únicamente Glenardi, et al reportaron que no existe diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de requerir ventilación mecánica invasiva al utilizar CNAF u otras estrategias no invasivas.

En el análisis multivariable realizado con la población global de este estudio, no demostró beneficio en sobrevida durante la hospitalización ni en la reducción de progresión a ventilación mecánica no invasiva, sin embargo, como hallazgo, se encontró que al excluir a aquellos pacientes mayores de 70 años, el beneficio sobre la mortalidad con el uso de CNAF fue estadísticamente significativo. Se propone que la gravedad del cuadro clínico en pacientes adultos mayores pudiera aumentar la mortalidad, independientemente del tipo de terapia de oxígeno que se utilice. Por lo tanto, los pacientes jóvenes son quienes más se beneficiarían de utilizar cánulas nasales de alto flujo. No se encontraron estudios que tuvieran hallazgos similares.

Se pueden destacar varias limitaciones en el presente estudio. En primera instancia, se trata de un estudio retrospectivo, con información obtenida de expedientes clínicos, proviniendo de un único centro hospitalario de segundo nivel de la Ciudad de México, por lo que no se pueden generalizar los resultados a diferentes poblaciones. Al tratarse de un estudio retrospectivo, no se puede intervenir o estandarizar el uso de las cánulas nasales de alto flujo y tampoco se cuenta con información objetiva sobre la gravedad del paciente al momento de iniciar esta terapia, tal como el índice de ROX, que ha sido validado para predecir el éxito de esta intervención en pacientes con COVID-19 (22). De igual forma, este estudio no tuvo información acerca de la posición prona en pacientes con COVID-19, no es

posible medir el impacto de esta intervención en nuestro grupo de pacientes, por lo que no se puede contrastar con la información descrita previamente en donde la combinación de terapias no invasivas con posición prona disminuyó riesgo de intubación en pacientes con neumonía grave por COVID-19.

Ante el aparente fin de la pandemia por COVID-19 y una disminución sustancial en el número de pacientes hospitalizados, realizar un estudio prospectivo para responder la pregunta que plantea este estudio es prácticamente imposible. Al tratarse de una época de incertidumbre y sobrecarga de trabajo, existen muchas deficiencias en el registro de información en los expedientes de los pacientes, limitando así la obtención de valiosa información que pudiera haber enriquecido esta investigación.

CONCLUSIONES

En pacientes hospitalizados con neumonía grave por COVID-19, el uso de cánulas nasales de alto flujo no generó una reducción en la mortalidad y en el riesgo de progresión a ventilación mecánica no invasiva. Se encontró disminución en los días de estancia hospitalaria en pacientes con esta intervención. El beneficio del uso de terapias ventilatorias no invasivas pudiera ser mayor en pacientes jóvenes, sin embargo, deberán realizarse estudios diseñados para ese fin.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–33.
2. Rana R, Tripathi A, Kumar N, Ganguly NK. A comprehensive overview on COVID-19: Future perspectives. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021; 11:744903.
3. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):141–54.

4. WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard [Internet]. Who.int. [citado 2022 Mar 6]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
5. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A review on the novel Coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. *Viruses*. 2021;13(2):202.
6. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20.
7. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–42.
8. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1985.
9. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. 2020;323(20):2052–9.
10. Perkins GD, Ji C, Connolly BA, Couper K, Lall R, Baillie JK, et al. Effect of noninvasive respiratory strategies on intubation or mortality among patients with acute hypoxemic respiratory failure and COVID-19: The RECOVERY-RS randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;327(6):546–58.
11. Hajjar LA, Costa IBS da S, Rizk SI, Biselli B, Gomes BR, Bittar CS, et al. Intensive care management of patients with COVID-19: a practical approach. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1):36.
12. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2017;377(6):562–72.
13. Ferreyro BL, Angriman F, Munshi L, Del Sorbo L, Ferguson ND, Rochwerg 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):57–67.
14. Nishimura M. High-flow nasal cannula oxygen therapy devices. *Respir Care*. 2019;64(6):735–42.
 15. Nishimura M. High-flow nasal cannula oxygen therapy in adults: Physiological benefits, indication, clinical benefits, and adverse effects. *Respir Care*. 2016;61(4):529–41.
 16. Procopio G, Cancelliere A, Trecarichi EM, Mazzitelli M, Arrighi E, Perri G, et al. Oxygen therapy via high flow nasal cannula in severe respiratory failure caused by Sars-Cov-2 infection: a real-life observational study. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14:1753466620963016.
 17. Wang K, Zhao W, Li J, Shu W, Duan J. The experience of high-flow nasal cannula in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in two hospitals of Chongqing, China. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):37.
 18. Gürün Kaya A, Öz M, Erol S, Çiftçi F, Çiledağ A, Kaya A. High flow nasal cannula in COVID-19: a literature review *Tüberk Toraks*. 2020;68(2):168–74.
 19. Li J, Luo J, Pavlov I, Perez Y, Tan W, Roca O, et al. Awake prone positioning for non-intubated patients with COVID-19-related acute hypoxaemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2022;10(6):573–83.
 20. Ehrmann S, Li J, Ibarra-Estrada M, Perez Y, Pavlov I, McNicholas B, et al. Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(12):1387–95.
 21. Glenardi G, Chriestya F, Oetoro BJ, Mangkuliguna G, Natalia N. Comparison of high-flow nasal oxygen therapy and noninvasive ventilation in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Acute Crit Care*. 2022;37(1):71–83.
 22. Ferrer, S., Sancho, J., Bocigas, I., Bures, E., Mora, H., Monclou, E., Mulet, A., Quezada, A., Royo, P., & Signes-Costa, J. (2021). ROX index as predictor

of high flow nasal cannula therapy success in acute respiratory failure due to SARS-CoV-2. *Respiratory Medicine*, 189(106638), 106638.

ANEXOS

Hoja de recolección de datos

FOLIO DE IDENTIFICACIÓN			
FECHA DE LA RECOLECCION DE INFORMACIÓN (dd/mm/aaa)			
DATOS PERSONALES			
NOMBRE DEL PACIENTE		EXPEDIENTE	
FECHA DE NACIMIENTO		EDAD	
SEXO			
ANTROPOMETRÍA			
PESO (KG)		TALLA (M)	
IMC (KG/M2)			
COMORBILIDADES	NO= 0	SI=1	
DIABETES TIPO 2		INFECCIÓN POR VIH	
HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA		ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	
OBESIDAD		INSUFICIENCIA HEPÁTICA	
TABAQUISMO		OTROS (ESPECIFICAR)	
ALCOHOLISMO			
CARDIOPATÍA ISQUÉMICA			
USO DE ESTEROIDE		NO= 0	SI=1

DÍAS DE INICIO DE SÍNTOMAS	NÚMERO DE DÍAS:		
USO DE CÁNULAS DE ALTO FLUJO	SI: 1 NO:2		
PARACLÍNICOS			
LINFOCITOS	(10³/μL)	DÍMERO D	mcg/ml
DESHIDROGENASA LÁCTICA	UI/L	PROTEÍNA C REACTIVA	mg/dl
FERRITINA	ng/ml		
DESENLACES			
ADMISIÓN A UCI	SI: 1 NO: 2		
INTUBACIÓN ENDOTRAQUEAL	SI: 1 NO: 2		
DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA	DÍAS TRANSCURRIDOS		
DESENLACE	1: MEJORIA 2: MUERTE		