



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 837

Terapia de alto flujo mediante cánulas nasales versus ventilación invasiva en pacientes con COVID19 moderado a severo

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario
<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable
<input type="checkbox"/> Moderada	<input checked="" type="checkbox"/> Considerable	<input checked="" type="checkbox"/> Incierto
<input checked="" type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No favorable
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto	


La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva sobre su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores

Evidencia baja calidad proveniente de cohortes retrospectivas con beneficio neto menor pero dada la situación de la pandemia ante la falta de ventilación invasiva se puede considerar moderada

Mascaras de alta presión versus ventilación invasiva en pacientes con COVID-19 moderado a severo

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario
<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable
<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Considerable	<input checked="" type="checkbox"/> Incierto
<input checked="" type="checkbox"/> Baja	<input checked="" type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No favorable
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto	


La información disponible es contraria a la incorporación de esta tecnología

Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Mengarelli C, García Martí S, Alfie V, Ciapponi A, Bardach A, Augustovski F, Alcaraz A, Pichon-Riviere A. **Soporte respiratorio no invasivo mecánico en pacientes Covid-19**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 837, Buenos Aires, Argentina. Junio 2021. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.

CONCLUSIONES

Evidencia de baja calidad proveniente de series de casos de pacientes con infección respiratoria por SARS-CoV-2 moderada a severa tratados con terapia de alto flujo con cánula nasal con PaO₂ / FIO₂ <200 muestran que su uso podría estar asociado a menores tasas de intubación. Su desventaja es la generación de aerosoles.

Evidencia de baja calidad del uso de ventilación mecánica no invasiva y ventilación con presión soporte vs ventilación invasiva no ha mostrado ser superior en pacientes con COVID 19 moderados y severos, las tasas de mortalidad de este grupo se asocia a la edad y comorbilidades de los pacientes. Por lo que no puede establecer su eficacia en la reducción de la mortalidad o en la mejoría clínica.

El Ministerio de Salud de la Nación y la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva no recomiendan el uso de terapia de alto flujo con cánula nasal ni la ventilación mecánica no invasiva. En caso de instaurarse, sugieren utilizar equipo de protección personal máximo, usar casco o *helmet* si está disponible para la ventilación mecánica no invasiva, respirador de dos ramas e idealmente habitación con presión negativa; así como, no demorar la ventilación mecánica invasiva si no hay rápida respuesta. Recientemente La Asociación de Medicina Respiratoria de Argentina, dado el estado de situación epidemiología frente a la pandemia por COVID-19, recomiendan el uso todas las medidas de soporte ventilatorio disponibles en la actualidad (invasivo y no invasivo), con el objetivo que en la medida de lo posible, ningún paciente quede sin asistencia, enfatizando en las medidas de protección personal según el nivel de atención y la medida de soporte ventilatoria implementada.

La mayoría de guías europeas, americanas, latinoamericanas en sus recomendaciones y consensos internacionales sugieren el uso de terapia de alto flujo con cánula nasal como primera línea y solo el uso de ventilación mecánica no invasiva en pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica a pesar de la oxigenoterapia con cánulas o re agudización de una insuficiencia respiratoria hipercápnica en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. De utilizarse estas terapias de sostén respiratorio, recomiendan aislamiento del paciente, preferentemente en sala con presión negativa, utilización de equipo completo de protección personal por parte del personal de salud, que el paciente utilice barbijo en caso de terapia con cánulas de alto flujo, y casco o *helmet* en los casos en los que se utiliza ventilación mecánica no invasiva.

NON-INVASIVE RESPIRATORY SUPPORT IN COVID-19 PATIENTS

CONCLUSIONS

Low-quality evidence from case series of patients with moderate to severe SARS-CoV-2 respiratory infection, treated with high-flow nasal cannula therapy with PaO₂ / FIO₂ <200 shows that its use may be associated with lower intubation rates. Its disadvantage is that it generates respiratory droplets, which may transmit the disease.

Low-quality evidence about the use of non-invasive mechanical ventilation and pressure support ventilation, has not proven to be better than mechanical ventilation in patients with moderate and severe COVID-19. Mortality rate in this group is associated to the patient's age and comorbidities, so its efficacy and decreased mortality or clinical improvement cannot be determined.

Argentina's National Ministry of Health and the Argentine Intensive Care Society do not recommend using high-flow nasal cannula therapy or non-invasive mechanical ventilation. If used, they suggest wearing complete personal protective equipment, including helmet, if available, for non-invasive mechanical ventilation, dual nasal cannula and, ideally, a room with negative pressure; also not delaying invasive mechanical ventilation initiation, if there were no rapid response. In view of the epidemiological situation posed by the COVID-19 pandemic, the Argentine Association of Respiratory Medicine has recently recommended using all the currently available means of ventilatory support (invasive and non-invasive), so that, as far as possible, no patient is left unattended. They highlight the need for personal protective equipment depending on the level of care and the implemented mechanical support therapy.

In their recommendations and international consensus, most European, American and Latin American guidelines suggest using high-flow nasal cannula as first line therapy and using non-invasive mechanical ventilation only for those patients with hypoxemic respiratory failure in spite of oxygen therapy by cannula or worsening of hypercapnic respiratory failure for patients with chronic obstructive pulmonary disease. If respiratory support measures were to be used, patient isolation is recommended, preferably in a room with negative pressure. Also the health staff should wear complete personal protective equipment and the patient should wear face mask if high-flow nasal cannula therapy were implemented and helmet when non-invasive mechanical ventilation were used.

No cost-effective studies about these technologies are available.

To cite this document in English: Mengarelli C, García Martí S, Alfie V, Ciapponi A, Bardach A, Augustovski F, Alcaraz A, Pichon Riviere A. **NON-INVASIVE RESPIRATORY SUPPORT IN COVID-19 PATIENTS** Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 837, Buenos Aires, Argentina. June 2021. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar.

1. Contexto clínico

La enfermedad por el Coronavirus 2019 (COVID-19, por su sigla en inglés Coronavirus Disease 2019) es una enfermedad respiratoria de humanos producida por un nuevo coronavirus identificado con la sigla SARS-CoV-2.¹

El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la infección por COVID-19 como una pandemia. Desde ese momento hasta el 14 de Enero 2021, la circulación del virus SARS-CoV-2 se ha reportado en más de 200 países reportándose más de 100.000.000 casos activos a la fecha y más de 72.543.860 casos cerrados de los cuales el 3% de estos han muerto (2151000 casos).²

El período de incubación de la infección es de 2 a 14 días. La mayor parte de los contagios se producen de persona a persona, siendo altamente transmisible. La clínica varía desde casos asintomáticos a cuadros febriles con tos y dificultad respiratoria, neumonía y distrés respiratorio. También puede acompañarse de alteraciones gastrointestinales.³

El curso de la enfermedad tiene diferentes etapas:

Etapas I (leve), infección temprana: La etapa inicial ocurre en el momento de la inoculación y el establecimiento temprano de la enfermedad. Para la mayoría de las personas, esto implica un período de incubación asociado con síntomas leves y a menudo no específicos, como malestar general, fiebre y tos seca. Los niveles de oxigenación son de PaO_2/FiO_2 201–300 mmHg con $PEEP/CPAP \geq 5$ cmH⁴

Etapas II compromiso pulmonar: En la segunda etapa de la enfermedad se establece el compromiso pulmonar, la multiplicación viral y la inflamación localizada en el pulmón es la norma. Los pacientes desarrollan una neumonía viral, con tos, fiebre y posiblemente hipoxia (definida como una PaO_2 / FiO_2 de <300 mmHg). Las imágenes (radiografía de tórax o tomografía computarizada) revelan infiltrados bilaterales u opacidades en vidrio esmerilado. Los niveles de oxigenación son de PaO_2/FiO_2 101–200 mmHg con $PEEP/CPAP \geq 5$ cmH₂O.⁴

Etapas III (grave) de hiper-inflamación sistémica: Una minoría de pacientes con COVID-19 pasará a la tercera y más grave etapa de la enfermedad, que se manifiesta como un síndrome de hiper-inflamación sistémica extrapulmonar. En esta etapa, los marcadores de inflamación sistémica parecen estar elevados. En general, el pronóstico y la recuperación de esta etapa crítica de la enfermedad es pobre, y el rápido reconocimiento y despliegue de dicha terapia puede tener el mayor rendimiento. Los niveles de oxigenación son de $PaO_2/FiO_2 \leq 100$ con $PEEP/CPAP \geq 5$ cmH₂O.⁴

En los casos con mal pronóstico, el paciente presenta un importante deterioro respiratorio en 4-8 días. Las imágenes radiológicas muestran generalmente neumonía focal o generalizada semejante al síndrome de distress respiratorio agudo que requiere de oxigenoterapia.⁵ La mayoría de los casos graves requieren ingreso hospitalario, siendo mayoritariamente casos primarios en pacientes de edad avanzada y con comorbilidades (diabetes, enfermedad crónica renal, hipertensión, enfermedad cardíaca y enfermedad pulmonar crónica). La mediana de estancia hospitalaria entre los pacientes egresados vivos es de 10 a 13 días. A su vez, de los pacientes internados en un hospital, del 26% al 32% requieren ingreso a una Unidad de Terapia Intensiva (UTI) y del 39% al 72% de éstos fallecen.⁶

Actualmente el tratamiento del COVID-19 es sintomático y de sostén no existiendo un esquema farmacológico específico curativo.

En los pacientes que desarrollan insuficiencia respiratoria aguda (IRA) es fundamental el soporte respiratorio. Al igual que otros procesos que provocan IRA, en la infección por SARS-CoV-2, se puede utilizar la estrategia terapéutica propuesta por Scala and Heunks³, la cual se basa en que la oxigenoterapia convencional (administración de oxígeno a diferentes concentraciones) comience con terapia de alto flujo mediante cánulas nasales (TAFCN). Le siguen la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) con máscaras CIPAP o Helmet, la ventilación mecánica invasiva (VMI), siendo el último escalón la membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO). Actualmente las terapias respiratorias que definen el sistema de soporte respiratorio no invasivo (SRNI) son la TAFCN y la VMNI. La evidencia emergente sugiere que los pacientes con COVID-19 desarrollan un síndrome de dificultad respiratoria agudo atípico, con mecánica pulmonar relativamente conservada a pesar de hipoxemia severa, probablemente debida a un mecanismo de *shunt*, siendo en esta etapa donde el SRNI tendría su mayor utilidad.⁶

Se postula la utilización de soporte respiratorio no invasivo en pacientes muy seleccionados, considerando la patología de base, la disponibilidad de habitaciones con presión negativa y la posibilidad de aerosolización.^{3,4,5} Podría plantearse su uso en pacientes con $PaO_2/FiO_2 > 100$ a pesar de oxigenoterapia convencional y ausencia de fallo multiorgánico; y en centros que cuenten con un equipo experto con monitorización continua y posibilidad de realizar intubación orotraqueal precoz si no existieran criterios de mejoría. Extrapolando la evidencia en insuficiencia respiratoria aguda (IRA) “de novo”, aunque no existe unanimidad de criterios, algunos proponen que la TAFCN fuera la modalidad de primera elección. La VMNI se sitúa como segunda opción en caso de respuesta insuficiente. Mientras que en los pacientes con fracaso hipoxémico, con orden de no realizar intubación orotraqueal y techo terapéutico en esta terapia, estaría indicado el inicio del soporte respiratorio no invasivo; recomendándose iniciar el tratamiento con TAFCN antes que con VMNI. Por otro lado, en los pacientes con exacerbación grave de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) por COVID-19 y con fallo respiratorio hipercápnico, se podría realizar una prueba terapéutica con SRNI, especialmente con VMNI.⁷

El uso de SRNI para cualquier tipo de SARS, así como con otras pandemias virales, es controvertido, tanto por la posibilidad de fracaso terapéutico, especialmente con VMNI, y el retardo en ventilación mecánica invasiva, como por la posibilidad de generar aerosoles que aumenten el riesgo de contagio del personal de la salud. Sin embargo, también se plantean algunos beneficios, como la posibilidad de evitar la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica invasiva, con sus posibles complicaciones. Además como estas tecnologías pueden utilizarse fuera de las unidades de terapia intensiva (UTI), permitirían un inicio más precoz del soporte ventilatorio con un menor consumo de recursos.⁸

En este documento se evalúa el uso de sistema de soporte respiratorio no invasivo: terapia de alto flujo mediante cánulas nasales y ventilación mecánica no invasiva así como sus implicancias en el personal y centros de salud en la infección por COVID-19.

2. Tecnología

La terapia de alto flujo mediante cánulas nasales consiste en la utilización de una mezcla de gas a flujos altos (hasta 60 litros por minuto) con proporciones variables de aire y oxígeno (fracción inspirada de oxígeno-FiO₂-) administrados a través de una cánula nasal. Este gas administrado debe estar caliente y humidificado al 100%.⁷ Las ventajas con respecto al oxígeno convencional son un aporte constante de FiO₂, reducción del espacio muerto y generación de una presión positiva que conllevan a una redistribución de líquido intraalveolar y a reclutamiento alveolar. Aunque en el momento actual existe incertidumbre en relación con la dispersión de partículas en este modo terapéutico, suele sugerirse la colocación de un barbijo quirúrgico por encima de las cánulas nasales en pacientes con infección por SARS-CoV-2.⁹

La ventilación mecánica no invasiva limitada por presión puede aplicarse con los respiradores convencionales de cuidados intensivos, pero en los últimos años se emplean cada vez con más frecuencia equipos portátiles.¹¹ La VMNI controlado por presión es la más adecuada para procesos agudos, ya que es más cómoda para el paciente en comparación con los modos controlados por volumen. En este modo, la variable independiente es la presión, mientras que el volumen depende de la presión programada y de la mecánica pulmonar. La VMNI se divide básicamente en modo Presión Positiva Continua en la vía aérea (CPAP) modo BI- modulado y modo CPAP. La CPAP consiste en la aplicación de una presión positiva continua en la vía aérea a un único nivel, manteniéndose una presión constante durante todo el ciclo respiratorio. La acción de la CPAP se basa en la reducción del shunt intrapulmonar mediante el reclutamiento de unidades alveolares colapsadas, con mejoría de la capacidad residual pulmonar y de la distensibilidad pulmonar. En el modo BIPAP (presión positiva en la vía aérea de doble nivel) el paciente respira espontáneamente, aplicándose una presión en la vía aérea a dos niveles, uno inspiratorio (IPAP) y otro espiratorio (EPAP), siendo la diferencia entre ambas la presión de soporte efectiva. Es un modo limitado por presión y ciclado por flujo. Entre los inconvenientes de los equipos de BIPAP se encuentran menor monitorización y alarmas, presencia de circuito único inspiratorio y espiratorio con mayor probabilidad de re-inhalación de monóxido de carbono (que puede evitarse aumentando el nivel de EPAP), y el hecho de que no proporcionan la FiO₂ exacta. Aunque en el momento actual existe incertidumbre en relación con la producción de aerosoles, para la aplicación de VMNI en pacientes con COVID 19, se recomienda utilizar un casco o helmet, de no disponer de este último, se recomienda utilizar máscara facial total y, en su defecto, oronasal.⁹

Debido a que existe incertidumbre en cuanto a la aerosolización con el uso de estas tecnologías, el personal sanitario que atienda casos en investigación o confirmados para infección por COVID-19 en tratamiento con soporte respiratorio no invasivo debe llevar equipo de máxima protección personal. En los casos de menor gravedad, se recomienda ubicar al paciente en una habitación que disponga de presión negativa. En caso de que este tipo de sala no está disponible, se sugiere utilizar una habitación de uso individual con baño y la puerta de la habitación deberá permanecer cerrada. Los casos con hipoxemia grave deberían manejarse en una unidad de mayor complejidad, de cuidados intensivos.¹⁰

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso del uso de terapia de alto flujo con cánula nasal y de ventilación mecánica no invasiva para pacientes con insuficiencia respiratoria aguda moderada a severa en infección con SARS-CoV-2.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Tripdatabase*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO.

Población	Pacientes con infección por COVID-19 e insuficiencia respiratoria aguda
Intervención	Soporte respiratorio no invasivo: cánula nasal de alto flujo, ventilación mecánica no invasiva
Comparador	Ventilación mecánica invasiva
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: sobrevida, retraso o no utilización de soporte ventilatorio mecánico invasivo, días de internación, tiempo a la curación. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves, aerosolización y contagio del personal de salud.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios observacionales, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, recomendaciones, políticas de cobertura.

5. Resultados

Se incluyeron una revisión sistemática, una revisión narrativa y tres series de casos para la terapia de alto flujo con cánula nasal y tres series de casos para ventilación mecánica no invasiva, 14 GPC para Soporte respiratorio no invasivo en COVID-19

5.1 Eficacia y seguridad

Terapia de alto flujo mediante cánulas nasales

Singh y col publicaron en febrero del 2021 una revisión narrativa sobre el uso de terapia de alto flujo mediante cánulas nasales en donde excepto series casos publicadas en el 2020, no se han desarrollado estudios comparativos de las distintas opciones de oxigenoterapia para pacientes con COVID-19 moderado a severo previo a requerimientos de ventilación invasiva.¹¹

Frat y col (2015) y col publicaron un estudio de pacientes con IRA secundaria a infecciones por SARS no COVID 19 donde comparaban en pacientes con IRA las tasas de uso de TAFCN vs la necesidad de VMI: Reportaron que, el uso de TAFCN (50 L / min; Fio2, 100%) vs la VMNI para proporcionar un volumen corriente de 7 a 10 mL / kg, en pacientes con PaO2 / FIO2 <200, se asoció a una menor tasa de intubación (50% vs 38%, respectivamente) y tasa de mortalidad (49% vs 30%, respectivamente).¹² En otra revisión publicada en el 2020 mostro que la TAFCN puede reducir el requisito de ventilación mecánica en comparación con oxigenoterapia convencional RR 0,71 (IC 95%: 0,51-0,98) con riesgo potencial de transmisión aérea. Sin embargo, los estudios incluidos no proporcionan información directa de evidencia sobre COVID-19.¹¹

Schunemann y col publicaron en mayo del 2020 un metaanálisis sobre los beneficios de VMNIV vs VMI en pacientes infectados por coronavirus, incluidos el COVID-19. Incluyeron tres estudios con, pacientes infectados con MERS, SARS y COVID.19. Los tres estudios mostraron que la VMNI podría reducir la mortalidad vs VMI. Los estudios incluidos presentaron una muy alta heterogenicidad en lo que se refiere a tamaño muestral (COVID-19 OR: 1,61 -IC del 95%, 0,84 a 3.09 - y los estudios de pacientes infectados con MERS y SARS: OR, 0,61 -IC95%, 0,23 a 1,6 y 0,24 -IC95% 0,10 a 0,72, respectivamente). En el análisis del metaanálisis de mortalidad, no se incluyeron pacientes con COVID-19.¹³

Ferreiro y col. Publicaron junio 2020 una revisión sistemática en pacientes adultos con hipoxémica aguda por insuficiencia respiratoria de origen cardiaco donde se compara oxígeno nasal de alto flujo, ventilación no invasiva con mascarilla facial, ventilación no invasiva con casco u oxigenoterapia estándar. Se incluyeron cuatro (N 1304) de baja calidad metodológica. Con respecto al uso de tratamiento de TAFCN versus terapia de oxigenoterapia estándar han mostrado menores tasas de mortalidad (RR: 0,40 [IC 95% 0,24-0,63] y menores tasas de MVI (RR: 0,76 IC95% 0,55-0,99).¹⁴

Wang y col, publicaron una serie de casos retrospectiva (2020), que tuvo como objetivo reportar su experiencia en el uso de terapia de alto flujo mediante cánulas nasales.¹² Se incluyeron 318 pacientes con COVID-19 y neumonía de dos centros de China. Veintisiete (8,4%) pacientes presentaron IRA severa, utilizándose como primera línea de soporte respiratorio, TAFCN en 17 (63%), VMNI en nueve (33%) y ventilación mecánica invasiva en un 4% de los pacientes. La mediana de edad de los 17 pacientes en los que se utilizó TAFCN fue de 65 años ((rango intercuartilo:56–75), 41% de ellos eran de sexo masculino, tres presentaban antecedentes de hipertensión arterial, tres de diabetes y tres de

enfermedad cardíaca crónica. La mediana de puntaje del score de APACHE II (por su sigla del inglés Acute Physiology And Chronic Health Evaluation. Puntuación de 0 a 67, a mayor puntuación, mayor severidad y mayor riesgo de muerte) fue de 8 (5-11) y del score de SOFA (por su sigla del inglés Sequential Organ Failure Assessment. Puntuación de 0 a 24, puntuaciones superiores a 3 indican fallo orgánico) de 3,0 (2,5–3,5). La TAFCN fue manejada por el médico tratante del paciente en sala general (sin especificarse las características de la misma) y se definió falla de la misma a la necesidad de VMNI o de ventilación invasiva. De los 17 pacientes, siete (41%) experimentaron falla a la TAFCN. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes con falla a esta terapia de soporte respiratorio entre los pacientes con una PaO₂/FiO₂ basal mayor a 200 mmHg versus aquellos con una PaO₂/FiO₂ basal menor o igual a 200 mm Hg ((0% (0/6) versus 63% (7/11)). Después del inicio de la VMNI como terapia de rescate, en los siete pacientes con falla a la TAFCN, la PaO₂/FiO₂ mejoró significativamente luego de 1–2 horas de tratamiento (mediana 172 mmHg 150–208) versus 114 mmHg: 79-130). Sin embargo, dos de los siete pacientes que recibieron VMNI como rescate, requirieron ventilación invasiva. Al momento del reporte, de los 27 pacientes con IRA grave, cuatro recibían ventilación mecánica invasiva (15%). No se reportaron resultados de seguridad en cuanto a contagios del personal de salud.¹⁵

Zhou y col. publicaron, en el año 2021, un estudio de cohorte retrospectiva (n: 191) con el objetivo de evaluar los factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en dos centros de China.¹⁵ El seguimiento de los pacientes fue desde el ingreso hasta el alta hospitalaria o la muerte. En lo que respecta a la TAFCN, 33 de los 41 pacientes que recibieron esta terapia de sostén respiratorio fallecieron. Por otro lado, 24 de los 26 pacientes que recibieron VMNI fallecieron; mientras que, 31 de los 32 pacientes que recibieron ventilación mecánica invasiva fallecieron. Ninguna de estas terapias de sostén respiratorio fue evaluada en el análisis multivariado. ¹⁶

Ventilación mecánica no invasiva

Franco y col publicaron en el 2020 una serie de casos (N 670) de pacientes con COVID-19 confirmados remitidos a las Unidades de Neumología de nueve hospitales entre el 1 de marzo y el 10 de mayo de 2020. Se recopilaron datos, incluida la medicación, el modo y el uso de cánula nasal de alto flujo presión positiva continua en las vías respiratorias, ventilación no invasiva, duración de la hospitalización, intubación endotraqueal y mortalidad. La edad media fue de 68 años (DS 13), hombres. La relación PaO₂ / FiO₂ al inicio del estudio fue 152 (DS 79). La mayoría de los pacientes (49,3%) fueron tratados con CPAP. La tasa total de pacientes intubados fue de 27% vs 25 % con el uso CPAP y VMNI, respectivamente. La probabilidad relativa de morir no se relacionó con el tipo de VMNI utilizado después del ajuste por factores confundidores. Tampoco se encontró diferencia entre los días de hospitalización entre ambas técnicas. La tasa de mortalidad aumentó con la edad y con la presencia de comorbilidad.¹⁷

Bertania y col publicaron (2021) datos del registro internacional HOPE (pacientes COVID-19) con 1933 pacientes con COVID moderado a severo que tenían datos sobre el uso de soporte de oxígeno. El 20% (N 390) fueron tratados con VMNI. Cuando se compararon contra otras terapias de soporte de oxígeno no invasivas como cánulas de alto flujo presentaron signos de mala evolución requiriendo VMI el 15,9 %.¹⁸

Ferreyro y col. Publicaron junio 2020 una revisión sistemática en pacientes adultos con hipoxémica aguda por insuficiencia respiratoria de origen cardiaco donde se compara oxígeno nasal de alto flujo, ventilación no invasiva con mascarilla facial, ventilación no invasiva con casco u oxigenoterapia estándar. Se incluyeron seis ensayos clínicos aleatorios no cegados (N 537) de baja calidad metodológica. El uso de tratamiento ventilación no invasiva con casco versus terapia de oxigenoterapia estándar mostro menores tasas de mortalidad (RR0,83 IC95%: 0,68-0,99) y menores tasas de MIV (RR, 0,76 [IC95%: 0,55-0,99].¹⁴

Sartini y col. reportaron (2020) los resultados de una serie de 15 pacientes con síndrome de distrés respiratorio leve a moderado, que recibieron VMNI en decúbito prono, en sala general.¹⁷ El promedio de edad de los pacientes era de 59 (\pm 6) años, 13 eran de sexo masculino. El promedio de ciclos de VMNI en decúbito prono fue de dos (1-3 ciclos) durante tres horas (1-6). Comparado con la medición basal, 12 (80%) pacientes mejoraron la relación PaO₂/FIO₂ luego de la pronación, dos (13,3%) permanecieron estables y uno (6,7%) empeoró. Al día 14 de seguimiento, nueve pacientes fueron dados de alta, uno mejoró, tres continuaron con iguales medidas, uno requirió ventilación mecánica invasiva y uno falleció.¹⁹

Actualmente se encuentran registrados en el sitio clinicaltrials.gov, más de diez protocolos de investigación que contemplan el SRNI en infección por COVID 19.²⁰

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

Una ETS de Noruega acerca de los procedimientos que generan aerosoles en COVID-19, menciona que no identificaron investigaciones sobre vías de transmisión para SARS-CoV-2, y basándose en datos de virus similares parece probable que el SARS-CoV-2 pueda transmitirse luego de procedimientos de generación de aerosoles en hospitales.²¹ Los hallazgos consistentes sugieren que se pueden producir aerosoles después de la intubación, la traqueostomía, la reanimación cardiopulmonar y ventilación manual. De acuerdo a algunos estudios, la broncoscopia, la ventilación no invasiva y el uso de nebulizadores también pueden contribuyen a la producción de aerosoles, pero esta información es más débil y menos consistente.

Un documento rápido de Nueva Gales del Sur, Australia, acerca de la generación de aerosoles con el uso de VMNI en la pandemia por COVID-19, afirma que existe limitada evidencia tanto para CPAP como BIPAP como procedimientos generadores de aerosoles.²² Menciona que las autoridades sanitarias de Australia y los Estados Unidos creen que estos modos de terapia no producirían riesgos indebidos para tratar a pacientes con COVID-19 con insuficiencia respiratoria, siempre que existan mitigaciones apropiadas para minimizar la aerosolización. Además, menciona que el uso de CPAP puede evitar la necesidad o proporcionar un puente de tiempo para la intubación.

5.3 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

La Asociación de Medicina Respiratoria de la Argentina en sus recomendaciones 2021 sugieren incluir todas las medidas de soporte ventilatorio disponibles en la actualidad, con el objetivo que en la medida de lo posible, ningún paciente quede sin asistencia. Enfatizan acerca de las medidas de protección personal según el nivel de atención y la medida de soporte ventilatoria implementada. La elección del tipo de soporte invasivo o no invasivo deberá centrarse en la fisiopatología del COVID-19, el curso evolutivo pero también según la experiencia del personal y la institución. La elección del tipo de soporte necesario para el paciente deberá hacerse según las características del trabajo respiratorio que presente, hipoxemia, tolerancia al tratamiento y predictores de falla. Deberá realizarse monitoreo del trabajo respiratorio, duración y el curso de la enfermedad. Asimismo deberán tenerse en cuenta los recursos institucionales como disponibilidad de camas de UTI, cantidad y capacidad del personal, disponibilidad de ventiladores para uso invasivo o no invasivo, disponibilidad de Equipos de CPAP o de TAFCN y disponibilidad de oxígeno.²³

El Ministerio de Salud de la Nación y la Sociedad de Terapia Intensiva Argentina no recomiendan la VMNI, ni TAFCN, por el riesgo del personal de salud ante la generación de aerosoles.^{24,25} De instaurarse, recomiendan equipo de máxima protección personal, usar *helmet* si está disponible para VMNI, respirador de dos ramas e idealmente habitación con presión negativa; ante ausencia de rápida respuesta recomiendan no demorar la ventilación mecánica invasiva.

La Organización Mundial de la Salud en el año 2021, recomienda utilizar TAFCN y VMNI en pacientes seleccionados con insuficiencia respiratoria hipoxémica, con un estricto monitoreo por personal especializado para realizar una rápida intubación orotraqueal de ser necesario. Debido a la incertidumbre sobre el potencial riesgo de aerosolización, estas técnicas deben ser utilizadas con precaución. Sugieren la posición decúbito prono despierto de los pacientes gravemente enfermos hospitalizados con COVID-19 que requieren oxígeno suplementario (incluye oxígeno nasal de alto flujo) o ventilación no invasiva (siendo esta una recomendación condicional debido a evidencia de certeza baja). En pacientes seleccionados con COVID-19 y síndrome de distrés respiratorio agudo leve, se puede utilizar a modo de prueba el uso de TAFCN o ventilación mecánica no invasiva ya sea con presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) o presión positiva de dos niveles en las vías respiratorias (BiPAP). Los pacientes que reciben una prueba de TAFCN o VMNI deben estar en un entorno monitoreado y cuidados por personal experimentado capaz de realizar intubación endotraqueal en caso de que el paciente se deteriore agudamente o no mejore después de una prueba corta (aproximadamente 1 hora). La intubación no debe retrasarse si el paciente se deteriora de forma aguda o no mejora después de una breve prueba. Debido a la incertidumbre sobre el potencial de aerosolización, la utilización ya sea de TAFCN o VMNI (incluida la CPAP de burbujas), deben usarse con precaución hasta que se pueda completar una evaluación adicional de la seguridad. Si estas intervenciones se realizan fuera de habitaciones de UCI con sistemas de ventilación adecuadamente instalados, se debe asegurar que todo el personal que ingrese a la habitación utilice el equipo de protección personal apropiado y se garantice una ventilación ambiental adecuada. En

comparación con la oxigenoterapia estándar, TAFCN puede reducir la necesidad de intubación; sin embargo los pacientes con hipercapnia (exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva, edema pulmonar cardiogénico), inestabilidad hemodinámica, falla multiorgánica o estado mental anormal generalmente no deben recibir TAFCN, aunque los datos emergentes sugieren que TAFCN puede ser seguro en pacientes con hipercapnia leve-moderada. No existen pautas basadas en evidencia sobre TAFCN en pacientes infectados con Covid-19, y los informes sobre el uso de TAFCN en pacientes infectados con otros coronavirus son limitados. Las guías no recomiendan el uso de VMNI en insuficiencia respiratoria hipoxémica (con excepción del edema pulmonar cardiogénico, insuficiencia respiratoria posoperatoria y VNI temprana para pacientes inmunodeprimidos) y en enfermedad viral en periodos de pandemia, basándose en estudios previos de SARS e influenza. Los riesgos del uso de VMNI incluyen: intubación retardada, movilización de grandes volúmenes corrientes y presiones transpulmonares que pueden ser perjudiciales. Los datos sobre el uso de VMNI son limitados pero sugieren una alta tasa de fracaso en pacientes con otras infecciones virales como MERS-CoV. En situaciones en las que la ventilación mecánica podría no estar disponible, la CPAP nasal con burbujas puede ser una alternativa disponible para recién nacidos y niños con hipoxemia severa. Recomiendan que ante un paciente con dificultad respiratoria que no responder a la oxigenoterapia estándar, se realice un rápido reconocimiento de la insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda y progresiva para proporcionar el soporte ventilatorio avanzado.²

La Sociedad Latinoamericana de Tórax en las recomendaciones de julio 2020, sugieren que la oxigenoterapia estándar debe ser utilizada en pacientes eupnéicos, con FR < 20, leve hipoxemia sin esfuerzo inspiratorio y sin tiraje de los músculos respiratorios. La TAFCN es reconocida por la OMS para el tratamiento de pacientes con COVID-19 en la pre-oxigenación antes de la intubación y como apoyo ventilatorio no invasivo, con un seguimiento estrecho en pacientes seleccionados y debido a la incertidumbre de la posibilidad de aerosolización, debe usarse con precaución y con el adecuado equipo de protección. En adultos con COVID-19 y falla respiratoria aguda hipoxémica, sin indicación de intubación orotraqueal y sin disponibilidad de TAFCN, se sugiere una prueba corta de VMNI con estricto monitoreo por personal entrenado e intervención precoz si aparecen síntomas de empeoramiento de la falla respiratoria. Se recomienda no utilizar VMNI si el paciente presenta las siguientes condiciones: paro cardiorrespiratorio, deterioro del estado de alerta, shock o fallo multiorgánico.²⁶

Las recomendaciones de la Sociedad Chilena de Medicina respiratoria considera que la terapia con dispositivos de CPAP/BIPAP puede aplicarse en pacientes con COVID -19 en los siguientes escenarios: como terapia de prueba, puente a un ventilador mecánico, techo terapéutico y como ayuda a la desconexión de la ventilación mecánica invasiva.²⁷

El NHS (por su sigla del inglés *National Health Service*) no recomienda el uso de TAFCN en pacientes con COVID-19 por falta de eficacia y por posibilidad de propagación de infecciones. Sugiere reservar el uso de BIPAP para la insuficiencia hipercápnica aguda en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica y CPAP para pacientes con COVID-19 e insuficiencia respiratoria hipoxémica.²⁸ Puntualmente lo sugieren como techo de tratamiento, para intentar evitar la intubación y para facilitar la extubación. A su vez, recomienda evaluar la respuesta a CPAP en un entorno monitoreado, y si, en los primeros 30

a 60 minutos no hay una respuesta adecuada, realizar intubación temprana y ventilación mecánica. Por otro lado, dado que el uso de los cascos o *helmet* y las máscaras pueden ser angustiantes para los pacientes, puede considerarse el uso de dosis bajas de fármacos sedativos para mejorar la comodidad y la tolerancia. No consideran que el riesgo de infección para el personal de salud sea alto al utilizarse VMNI, si se usa el equipo de protección personal adecuado, recomendándose sala con presión negativa con intercambio de aire superior a 10 ciclos por hora; y si no se dispone de ella, sería preferible una sala de presión neutra con ciclos de aire.

La Sociedad de Terapia Intensiva Europea, en adultos con COVID-19 sugiere, comenzar con oxígeno suplementario si la saturación de oxígeno periférico (SpO₂) es <92%; en el caso de adultos con COVID-19 e insuficiencia respiratoria hipoxémica, recomienda comenzar con oxígeno suplementario si la SpO₂ es <90%. Sugieren utilizar TAFCN sobre la terapia de oxígeno convencional en adultos con COVID-19 e insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda, así como también sugiere utilizar TAFCN sobre VMNI en adultos con COVID-19 e insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda. Si no se dispone de TAFCN y no hay urgencia de intubación endotraqueal, se sugiere una prueba de VMNI con una monitorización cercana y una evaluación a intervalos cortos como evaluación del empeoramiento de la insuficiencia respiratoria. No realizan recomendación sobre el uso del casco VMNI en comparación con la máscara VMNI, si bien es una opción, no se conoce la seguridad o eficacia en COVID-19.²⁹

La Iniciativa Global para el Diagnóstico, Manejo y Prevención de Enfermedad pulmonar obstructiva crónica recomienda que, pacientes con EPOC y enfermedades respiratorias agudas con neumopatía por infección de COVID-19 la VMNI es el estándar de atención. La VMNI puede ser beneficiosa para el tratamiento de la hipercapnia respiratoria en pacientes con EPOC y COVID-19 con neumonía, pero también tiene el potencial de empeorar la lesión pulmonar como resultado de las altas presiones transpulmonares. Los pacientes que reciben TAFCN o VMNI deben ser monitoreados de cerca con el fin realizar tempranamente la intubación orotraqueal en caso de mala evolución; se aconseja adoptar una estrategia pulmonar protectora, similar a la utilizada en otras formas de SDRA. Debe considerarse que una relación PaO₂ / FIO₂ de 150 mm Hg puede ser un indicador útil del fracaso de la VMNI y mayor riesgo de muerte.³

La Sociedad Alemana de terapia intensiva y cuidados críticos sugieren el uso TAFCN y VMNI para estabilizar y evaluar como responden los pacientes con neumopatía hipoxemia por COVID-19. En el caso de pacientes hospitalizados con hipoxemia (PaO₂ / FiO₂ ≤200 mmHg) sugieren realizar una intubación temprana y ventilación mecánica invasiva.³⁰

El NIH (por su sigla del inglés *National Institutes of Health*) recomienda para adultos con COVID-19 e insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda, a pesar de la oxigenoterapia convencional, TAFCN por sobre VMNI, reservando la VMNI en los casos en los que la TAFCN no se encuentra disponible. En pacientes con ausencia de una indicación para la intubación endotraqueal, pero con insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda y para quienes no se dispone de TAFCN el Panel recomienda el uso de VMNI con un estrecho control para adultos con COVID-19. Para pacientes con hipoxemia persistente a pesar del aumento del oxígeno suplementario, pero en los que la intubación endotraqueal no está indicada, el Panel recomienda considerar una evaluación de posición en decúbito prono despierto para mejorar la oxigenación.³¹

Un consenso multidisciplinario de cuatro sociedades científicas de España, recomienda cuidados similares a los mencionados previamente; a diferencia del NHS sugieren la utilización de TAFCN como un escalón previo a la VMNI, salvo en pacientes con exacerbación grave de la EPOC con fallo respiratorio hipercápnico agudo o agudizado, en quienes se prefiere realizar VMNI, indicando que la TAFCN podría ser útil en estos pacientes en casos de intolerancia a la VMNI o para los descansos de la misma.⁹

Una guía de Australia acerca del manejo de la vía aérea en pacientes con COVID-19 recomienda el uso de TAFCN para la hipoxia asociada con la enfermedad COVID-19, siempre y cuando el personal lleve el equipo de protección personal óptimo. Afirman que el riesgo de transmisión es bajo con los sistemas de TAFCN más nuevos, prefiriéndose las salas de presión negativa. No recomienda el uso rutinario de VMNI, la cual quedaría reservada para casos muy seleccionados como pacientes con EPOC.³²

Un consenso de expertos del comité de cuidados respiratorios de la Sociedad de tórax de China recomienda que en caso de utilización de TAFCN, se debe mantener la prevención y protección estándar de los pacientes con la colocación de barbijo y aislamiento.⁷

Las recomendaciones de un grupo de profesionales de Alemania para el manejo de pacientes críticos con COVID-19 y sin asistencia ventilatoria mecánica, mencionan que tanto la TAFCN como la VMNI pueden producir aerosoles y recomiendan ser restrictivos con su utilización, prefiriendo la intubación temprana y ventilación mecánica invasiva.⁸

Un consenso de la Sociedad de vía aérea de Australia afirma que hasta que haya más datos disponibles, se debe asumir que la TAFCN y VMNI generan aerosoles, por lo cual los pacientes que reciben estas terapias deben ser atendidos en salas de aislamiento y el personal debe usar el equipo de máxima protección.⁹

Un consenso de anestesiología del Reino Unido para el manejo de la vía aérea en pacientes con SARS-CoV-2, no recomienda la TAFCN.³³

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas.

Institución	País	Año	Terapia de alto flujo mediante cánulas nasales	Ventilación mecánica no invasiva
ARGENTINA				
Ministerio de Salud de la Nación ²⁴ Sociedad Argentina de Infectología	Argentina	2020	No (de instaurarse, recomiendan máxima protección)	No (de instaurarse, recomiendan máxima protección)
Asociación de Medicina respiratoria ²⁰	Argentina	2021	SI	SI
OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA				
Sociedad Latinoamericana de tórax ²⁶	Latinoamericana	2020	Sí (condicional)	Sí (condicional)
Sociedad Chilena de enfermedades respiratorias ²⁷	Chile	2020	Sí (condicional)	Sí (condicional)
OTROS PAÍSES				
Organización Mundial de la Salud ²	Internacional	2020	Sí (condicional)	Sí (condicional)
NHS ²⁸	Reino Unido	2020	No	Sí (condicional)
Sociedad de terapia intensiva Europea ²⁹	Europa	2020	SI	No
2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease ³	Europa	2020	SI	SI
Consenso inter Sociedades	España	2020	Sí (condicional)	Sí (condicional)
NIH ³¹	EE. UU	2020	Sí (condicional)	SI (en ausencia de TAFCN)
Guía insuficiencia respiratoria	Australia	2020	Sí (condicional)	Sí (en forma excepcional)
Consenso expertos sociedad tórax	China	2020	Sí (condicional)	NM
Recomendaciones pacientes críticos con COVID-19 ³⁰	Alemania	2020	Sí (en forma excepcional)	Sí (en forma excepcional)
Australian and New Zealand Intensive Care Society	Nueva Zelanda	2020		

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención de la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM*" en color rojo. Condicional al resultado de la estabilidad del paciente VMNI por 30 a 60 minutos.

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancia del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Proceso de Consulta Pública. Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información durante nueve días corridos. 2) Segunda instancia: los actores involucrados tienen la posibilidad de realizar comentarios breves que consideren muy relevantes sobre la versión borrador preliminar durante un período de embargo de cinco días hábiles. Estos comentarios pueden ser publicados junto a la versión preliminar en un anexo. 3) Tercera instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 90 días corridos, para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Para este documento se identificaron las siguientes organizaciones relacionadas a la tecnología: MEDIX, TECME, Sociedad Argentina de Terapia Intensiva – SATI, Asociación Argentina de Medicina Respiratoria – AAMR. Los aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. El documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo.

Informe de Respuesta Rápida N°837

Soporte respiratorio no invasivo mecánico en pacientes con COVID 19

Actualización del documento N° 774

Fecha de realización: Junio del 2021

ISSN 1668-2793

Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

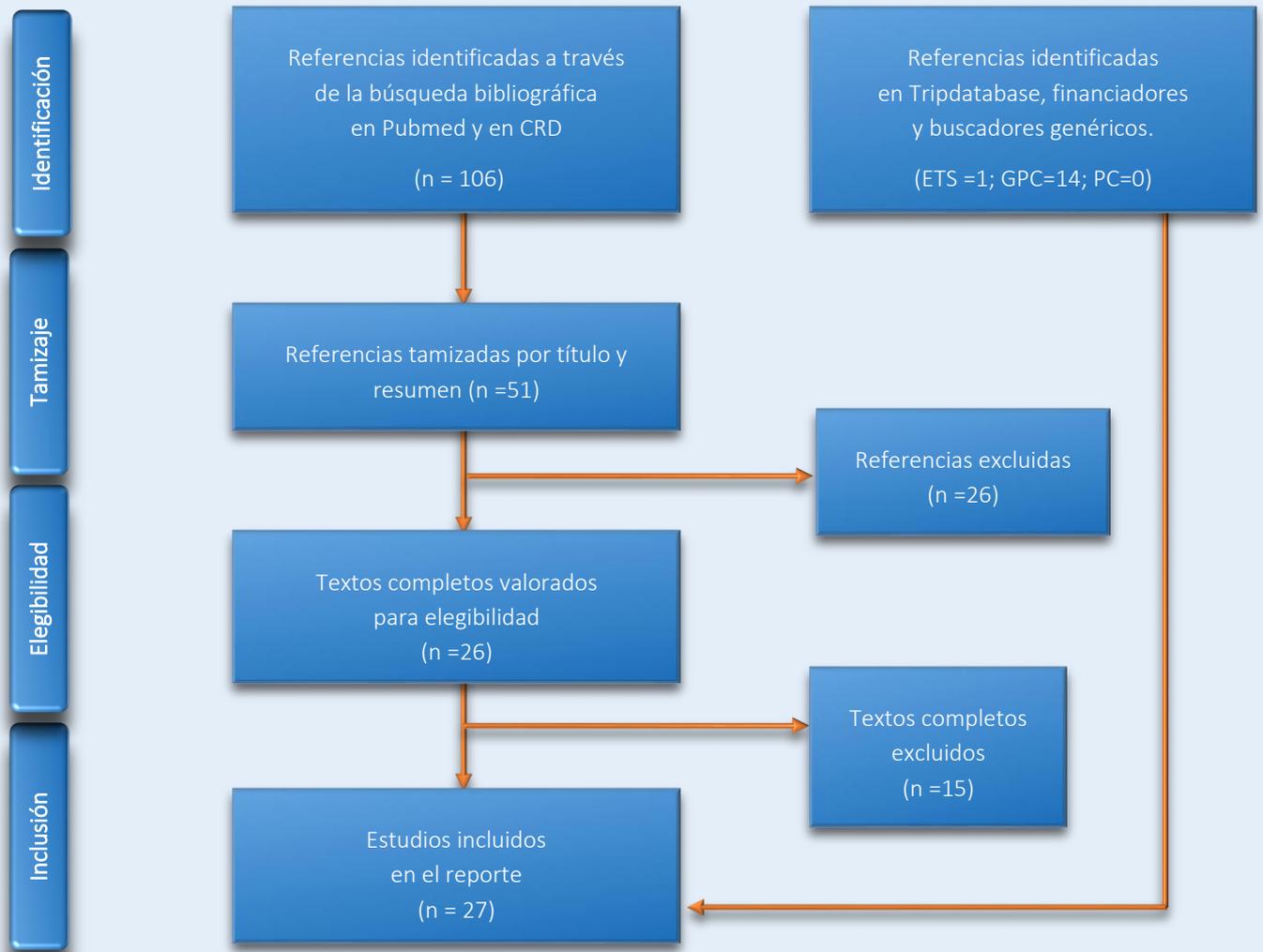
IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 15 mayo 2021. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

((((Cannula[Mesh] OR HFNC[tiab] OR Cannula*[tiab]) AND (High Flow[tiab]))) OR Noninvasive Ventilation[Mesh] OR Noninvasive Ventilator*[tiab] OR Non-Invasive Ventilator*[tiab] OR NIV[tiab]) AND (Coronavirus[Mesh] OR SARS-CoV-2[Mesh] OR COVID-19[Mesh] OR Betacoronavirus[tiab] OR Corona Virus[tiab] OR COVID-19[tiab] OR COVID19*[tiab] OR 2019-nCoV[tiab] OR SARS-CoV-2[tiab] OR SARS-CoV2[tiab] OR SARSCoV2[tiab] OR (Pneumonia[tiab] AND Wuhan[tiab] AND 2019[tiab]) OR Coronavir*[tiab] OR Coronovir*[tiab] OR Virus Corona[tiab] OR Coronovirus[tiab] OR HCov*[tiab] OR CV19*[tiab] OR CV-19[tiab] OR N-Cov[tiab]) AND (Systematic Review[tiab] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[all] OR Technology Appraisal[all] OR HTA[all] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti])))

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.



ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios en una única escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso; y se representa en la siguiente escala:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Tecnologías que aplican a enfermedades huérfanas o poco prevalentes
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (*Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. BMJ: British Medical Journal. 2008;336(7650):924-926*). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como “Mayor” pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de “Considerable”, esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de “Alta” a “Moderada”.

B) Beneficio neto	
Mayor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $\leq 0,85$) ó ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $\leq 0,75$)
Considerable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $> 0,85$ y $\leq 0,95$) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,75$ y $\leq 0,90$) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $\leq 0,80$)
Menor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $> 0,95$ y < 1) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,90$ y < 1) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $> 0,80$ y $\leq 0,90$) ▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (*IQWiG Methods Resources. IQWiG General Methods. Cologne, Germany. 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/>*). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad $< 0,85$ pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.

(continuación). Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato

C) Costo-efectividad e impacto presupuestario

Favorable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ó ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario[§] ó ▪ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado[¥], 2) la población afectada es pequeña[£], 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario[§].
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ó ▪ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)

***Costo-efectivo:** se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC.

[§]**Alto impacto presupuestario:** el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).

[¥]**Elevado costo incremental respecto a su comparador:** superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).

[£]**Población afectada pequeña:** hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 02/2020. Para más información ver: www.iecs.org.ar/metodosETS

ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: *Soporte respiratorio no invasivo*

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.

**SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO**

Pacientes hospitalizados) por Insuficiencia Respiratoria Aguda moderada a severa secundaria a infección por COVID-19

- hipoxemia ($PaO_2 / FiO_2 \leq 200$ mmHg)
- eupnéicos, con $FR < 20$, leve hipoxemia sin esfuerzo inspiratorio y sin tiraje de los músculos respiratorio

**DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN**

- Si En sistema terapia de alto flujo mediante cánulas nasales iniciar con altos flujos mayores a 30 l/min con FiO_2 al 60% y aumentar hasta 60 l/min y la FiO_2 hasta el 100% valorando la necesidad, tolerancia y SpO_2 del paciente. Es importante tener en cuenta la disponibilidad de los insumos dado que estos sistemas entregan grandes cantidades de aire/oxígeno por minuto.
- En sistemas de CPAP, comenzar con 10 cmH₂O y 60% de FiO_2 y considere la posibilidad de aumentar el apoyo hasta 15 cmH₂O con 100% de oxígeno si es necesario.

Si se necesita emplear ventilación mecánica invasiva, valorar el volumen total exhalado por debajo de 9 ml/kg para evitar sobre distensión pulmonar causando lesión inducida por ventilación mecánica y aumentando el riesgo de fallo de esta modalidad. En caso de usar equipos de flujo continuo hay que preferir aquellos capaces de generar un flujo pico mayor a 80 l/min ya que serán capaces de sostener a un paciente con alta demanda, además hay que considerar también que estos dispositivos proveen una FiO_2 variable que difícilmente llega a valores $> 60\%$ (con O₂ a 15 l/m), dependiendo de: los niveles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pan American Health Organization. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52719/PAHOIMSEIHCOVID-19210001_eng.pdf?sequence=20&isAllowed=y. Published 2021. Accessed January 25, 2021.
2. World Health Organization. Clinical management of COVID-19 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>. Published 2021. Accessed May 30, 2021.
3. Halpin DMG, Criner GJ, Papi A, et al. Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(1):24-36. doi:10.1164/rccm.202009-3533SO
4. Robba C, Battaglini D, Ball L, et al. Distinct phenotypes require distinct respiratory management strategies in severe COVID-19. 2020. doi:10.1016/j.resp.2020.103455
5. Management of Patients with Confirmed 2019-nCoV | CDC.
6. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med*. February 2020:2020.02.06.20020974. doi:10.1101/2020.02.06.20020974
7. Cardona S, Downing J, Alfalasi R, et al. Intubation rate of patients with hypoxia due to COVID-19 treated with awake proning: A meta-analysis. 2021. doi:10.1016/j.ajem.2021.01.058
8. Leasa D, Cameron P, Honarmand K, Mele T, Bosma KJ. Knowledge translation tools to guide care of non-intubated patients with acute respiratory illness during the COVID-19 Pandemic. 2020. doi:10.1186/s13054-020-03415-2
9. Cinesi Gómez C, Peñuelas Rodríguez Ó, Luján Torné M, et al. Recomendaciones de consenso respecto al soporte respiratorio no invasivo en el paciente adulto con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a infección por SARS-CoV-2. *Arch Bronconeumol*. 2020;56:11-18. doi:10.1016/j.arbres.2020.03.005
10. D RF, Hart N, Kaltsakas G. High-flow therapy: physiological effects and clinical applications Educational aims Provide a practical guide to HFT setup and delivery. Outline the physiological effects of HFT on the respiratory system. *Breathe*. 2020;16. doi:10.1183/20734735.0224-2020
11. Singh A, Khanna P, Sarkar S. High-Flow Nasal Cannula, a Boon or a Bane for COVID-19 Patients? An Evidence-Based Review. doi:10.1007/s40140-021-00439-4
12. Frat J-P, Thille AW, Mercat A, et al. High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *n engl j med*. 2015;23(4):2185-2196. doi:10.1056/NEJMoa1503326
13. Schunemann. Ventilation Techniques and Risk for Transmission of Coronavirus Disease, Including COVID-19 A Living Systematic Review of Multiple Streams of Evidence. *Ann Intern Med*. 2020. doi:10.7326/M20-2306
14. Ferreyro. 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. doi:10.1001/jama.2020.9524

15. WAN. 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. doi:10.1186/s13613-020-00653-z.
16. Zhou F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 395:1054-1062.
17. Franco C, Facciolongo N, Tonelli R, et al. Early View Feasibility and clinical impact of out-of-ICU non-invasive respiratory support in patients with COVID-19 related pneumonia. doi:10.1183/13993003.02130-2020
18. Non-invasive ventilation for SARS-CoV- 2 acute respiratory failure: a subanalysis from the HOPE COVID-19 registry. *Emerg Med J*. 2021;38:359-365.
19. Sartini. Respiratory Parameters in Patients With COVID-19 After Using Noninvasive Ventilation in the Prone Position Outside the Intensive Care Unit. *JAMA - J Am Med*. 2020. doi:Association. doi:doi:10.1001/jama.2020.7861
20. Clinical Trial. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19>. Published 2021. Accessed June 7, 2021.
21. Brurberg KG FA. Aerosol generating procedures in health care, and COVID-19. Rapid review 2020. *Oslo Nor Inst Public Heal*. 2020.
22. COVID-19 Critical Intelligence Unit. Government N. Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) machines. Rapid review.
23. Respiratoria AA de M. Recomendaciones para el Manejo No Invasivo e Invasivo de la Insuficiencia Respiratoria Hipoxémica de Novo Covid---19. <https://www.aamr.org.ar/coronavirus.php>. Accessed June 7, 2021.
24. Ministerio de Salud de la Republica Argentina. Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19 | Argentina.gob.ar.
25. Sociedad Argentina de Terapia Intensiva y Ministerio de salud Argentina. Coronavirus (COVID-19): Tratamiento de Sostén. <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19>. Published 2020. Accessed June 7, 2021.
26. Sociedad Latinoamericana, De Torax. ALAT Recomendaciones para el manejo invasivo y no invasivo de la insuficiencia respiratoria hipoxémica por. *Rev Educ ALAT*. 2020;12.
27. Respiratorias SC de enfermedades. Recomendaciones para el uso de ventilación no-invasiva en COVID-19+. *Rev Chil Enferm Respir*. 2020;36:141-145.
28. NHS England, NHS Improvement. Guidance for the role and use of non-invasive respiratory support in adult patients with coronavirus (confirmed or suspected).
29. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020;46:854-887. doi:10.1007/s00134-020-06022-5
30. Medicine German Society of Medical Intensive Care and Emergency. German recommendations for critically ill patients with COVID-19. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. doi:<https://doi.org/10.1007/s00063-020-00689-w>
31. The National Institute for Health. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Nih.

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Published 2021.

32. Winck JC, Ambrosino N. COVID-19 pandemic and non invasive respiratory management: every Goliath needs a David. An evidence based evaluation of problems. *Pulmonology*. 2020;(January). doi:10.1016/j.pulmoe.2020.04.013
33. Duan J, Zeng J, Deng P, et al. High-Flow Nasal Cannula for COVID-19 Patients: A Multicenter Retrospective Study in China. *Front Mol Biosci*. 2021;8(1). doi:10.3389/fmolb.2021.639100
34. Vedantham S, Kahn SR, Goldhaber SZ, et al. Endovascular therapy for advanced post-thrombotic syndrome: Proceedings from a multidisciplinary consensus panel. *Vasc Med (United Kingdom)*. 2016;21(4):400-407. doi:10.1177/1358863X16650747
35. Flow H, Cannula N, Positive I, Ventilation P. COVID-19 : high flow nasal cannula (HFNC) / non - invasive positive pressure ventilation (NIPPV) indications.. Accessed May 22, 2020.
36. Poston JT, Patel BK, Davis AM. Management of Critically Ill Adults with COVID-19. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020:E1-E3. doi:10.1001/jama.2020.4914
37. Respiratory care committee of Thorax Society China. 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(0):EO20. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0020.
38. Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Marx G, Karagiannidis C. German recommendations for critically ill patients with COVID-19. *Medizinische Klin - Intensivmed und Notfallmedizin*. 2020. doi:10.1007/s00063-020-00689-w
39. Brewster DJ, Chrimes N, Do TBT, et al. Consensus statement: Safe Airway Society principles of airway management and tracheal intubation specific to the COVID-19 adult patient group. *Med J Aust*. 2020;(March):1-10. doi:10.5694/mja2.50598
40. Cook TM, El-Boghdadly K, McGuire B, McNarry AF, Patel A, Higgs A. Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19: Guidelines from the Difficult Airway Society, the Association of Anaesthetists the Intensive Care Society, the Faculty of Intensive Care Medicine and the Royal College of Anaesthetists. *Anaesthesia*. 2020:1-15. doi:10.1111/anae.15054