

ORIGINAL

Coste-efectividad de la oxigenoterapia de alto flujo en el tratamiento de la neumonía por SARS-CoV-2



A. González-Castro^{a,*}, E. Cuenca Fito^a, A. Fernandez^a, Y. Peñasco^{a,b,c,d},
V. Modesto i Alport^b, A. Medina Villanueva^c, A. Fajardo^d y P. Escude-Acha^a

^a Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

^b Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

^c Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

^d Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital de Quilpué, Valparaíso, Chile

Recibido el 25 de mayo de 2022; aceptado el 17 de octubre de 2022

Disponible en Internet el 24 de octubre de 2022

PALABRAS CLAVE

SARS-CoV-2;
COVID-19;
Neumonía;
Coste-efectividad

Resumen

Introducción: Las cánulas nasales de alto flujo de oxígeno en pacientes con insuficiencia respiratoria secundaria a neumonía por SARS-CoV-2 no han sido estudiadas desde un punto de vista coste-efectividad.

Métodos: Análisis retrospectivo de datos obtenidos de enfermos ingresados en área-COVID de un servicio de Medicina Intensiva en un hospital de referencia de tercer nivel, entre marzo y diciembre del 2020. Se efectuó un análisis de coste efectividad en el que se comparan 2 decisiones terapéuticas: la estrategia experimental se definió como una estrategia mixta consistente en la aplicación inicial de oxígeno nasal de alto flujo (HFNO) y aplicación de ventilación no invasiva solo a los fracasos del HFNO. El objetivo del estudio fue establecer cuál de las 2 alternativas se presentaba como la decisión racional óptima y la de mejor eficiencia económica (razón de coste-efectividad incremental [RCEI] por años de vida ganados).

Resultados: En el análisis de coste-efectividad, comparando ambas estrategias terapéuticas, la probabilidad de que fuese más efectiva la estrategia experimental fue de 0,974, alcanzando la significación estadística: diferencia de proporciones media = -0,113; IC del 95% = -0,018 a -0,208. Ello corresponde a un número de pacientes que es necesario tratar de 9 pacientes. La decisión óptima fue la estrategia de HFNO seguida de ventilación mecánica invasiva en los fracasos del HFNO. Esta opción tuvo una RCEI de coste-efectividad incremental de 5.582 euros por año de vida ganado.

Conclusiones: Resulta importante establecer en el futuro marcadores fiables en el empleo del HFNO para que dicha terapia mejore sus prestaciones coste-efectivas.

© 2022 FECA. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia..

Correo electrónico: e409@humv.es (A. González-Castro).

KEYWORDS

SARS-CoV-2;
COVID-19;
Pneumonia;
Cost-effectiveness

Cost-effectiveness analysis high flow oxygen therapy in the treatment of SARS-CoV-2 pneumonia**Abstract**

Introduction: high-oxygen nasal cannulas in patients with respiratory failure secondary to SARS-CoV-2 pneumonia have not been studied from a cost-effectiveness point of view.

Methods: Retrospective analysis of patients who had entered the COVID-area of an intensive medicine service in a third reference hospital, between March-December 2020. An effectiveness cost analysis was carried out comparing 2 therapeutic decisions: the experimental strategy was defined as a mixed strategy consisting of the initial application of high flow nasal oxygen (HFNO) and application of VMI only to HFNO failures. The optimal rational decision was defined as maximizing expected profit, and economic efficiency was assessed by calculating the Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER) for years of life gained.

Results: Of the 185 patients tested, 101 (55%) received invasive mechanical ventilation immediately and 84 (45%) were treated with HFNO at the outset. In the cost-effectiveness analysis, comparing both therapeutic strategies, the probability that the experimental strategy would be more effective was 0.974, reaching statistical significance: Difference in average proportions -0.113; 95% CI: -0.018 to -0.208. This corresponds to an NNT of 9 patients. The optimal decision was HFNO's strategy followed by VMI in HFNO failures. This option had an RCEI of 5582 euros per year of life gained.

Conclusions: It is important to establish in the future reliable markers in the use of HFNO so that this therapy improves its cost-effective benefits.

© 2022 FECA. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El oxígeno nasal de alto flujo (HFNO, del inglés high flow nasal oxygen) y la ventilación no invasiva (VNI) se han utilizado para tratar la insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda temprana causada por neumonía por SARS-CoV-2. Sin embargo, como la heterogeneidad bibliográfica no permite una recomendación precisa basada en la evidencia para la selección de HFNO o VNI en este perfil de pacientes, el personal sanitario tiende a basar su elección en las preferencias personales¹⁻³. En este contexto, las recomendaciones para el tratamiento de la neumonía por SARS-CoV-2, redactadas por la Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMICYUC), son de no aplicar la VNI (o en casos seleccionados) en favor de la HFNO^{4,5}.

Basándonos en la hipótesis de que la utilización de HFNO en casos seleccionados puede mejorar la evolución de los pacientes con insuficiencia respiratoria que ingresan en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), se realizó un análisis de la efectividad de dicha terapia en los pacientes ingresados en el área COVID de nuestro Servicio de Medicina Intensiva (SMI).

Material y métodos

Análisis retrospectivo de datos obtenidos de 228 enfermos ingresados en el área COVID de un SMI en un hospital de referencia de tercer nivel entre marzo y diciembre del 2020.

Análisis de datos

Los datos fueron obtenidos a través del registro de enfermos COVID del SMI, previa aceptación por el Comité de Ética de Investigación local y la autorización del consentimiento de los pacientes/familiar.

Se efectuó un análisis de coste efectividad en el que se compararon 2 decisiones terapéuticas: 1) la estrategia estándar fue la ventilación mecánica invasiva (VMI) al ingreso en la UCI, y 2) la estrategia experimental, una estrategia mixta consistente en la aplicación inicial de HFNO (parámetros iniciales de 60 l de flujo de aire y 90% de FiO₂, con titulación posterior con base en la FiO₂ necesaria para conseguir SpO₂ > 95%) y aplicación de VMI solo a los fracasos del HFNO. En este caso, la variable de resultado clínico fue el alta de la UCI. La efectividad entre los tratamientos comparados fue valorada como la diferencia de probabilidad de alta de la UCI y su inversa, el número de pacientes que es necesario tratar (NNT) para conseguir un alta de la UCI. Los costes promedio de estancia se obtuvieron de los datos suministrados por la Unidad de Gestión Económica del Hospital y se calcularon sumando los costes promedio de hospitalización (costes directos de personal y funcionamiento, así como los costes estructurales e intermedios) y los derivados del uso de ambos sistemas de ventilación mecánica.

La decisión racional óptima se definió como la que maximizaba la utilidad esperada, y la eficiencia económica se evaluó mediante el cálculo de la razón de coste-efectividad incremental (RCEI) por años de vida ganados. La esperanza de vida de la población estudiada se obtuvo de los datos del Instituto Nacional de Estadística⁶. Por tratarse de muestras pequeñas, la comparación se ha hecho utilizando el

modelo bayesiano conjugado beta-binomial, con el intervalo de confianza (IC) del 95% de credibilidad.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra. Los resultados se presentan en forma de porcentaje para las variables categóricas y como media y desviación estándar para las variables cuantitativas continuas. La comparación entre grupos se llevó a cabo mediante el empleo de la prueba de la chi al cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher para la comparación de proporciones, y mediante la t de Student para muestras independientes, con o sin corrección de Welch, para la comparación de medias.

Resultados

Durante el periodo analizado, ingresaron un total de 254 enfermos en el área COVID del SMI. En 26 pacientes no pudo confirmarse microbiológicamente la sospecha clínica de enfermedad por SARS-CoV-2, motivo por el cual se han excluido del análisis. Las principales características clínico-epidemiológicas de la cohorte de enfermos analizados se muestran en la [tabla 1](#).

De los 185 enfermos que recibieron soporte ventilatorio con VMI o HFNO, 101 (55%) recibieron VMI de forma inmediata y 84 (45%) fueron tratados con HFNO de inicio.

Los enfermos tratados con HFNO presentaron una estancia en planta previo al ingreso en el SMI superior a los enfermos tratados con VMI (12 [16] días frente a 5 [14]; $p < 0,01$). Se encontró una tendencia al empleo de VMI en los enfermos fumadores (37% frente al 25%; $p = 0,12$). En el momento del ingreso en la UCI, los enfermos que fueron tratados desde el inicio con HFNO presentaban una ratio PaO_2/FiO_2 significativamente más alta (148 [64] versus 127 (55); $p = 0,01$). No se encontraron diferencias entre los datos analíticos registrados al ingreso. La estancia en la UCI fue similar en ambos grupos (15 [22] días en el grupo de VMI versus 12 [11]) en el grupo HFNO; $p = 0,10$).

Se consideró fracaso de la terapia de HFNO la tendencia descendente en el índice ROX. En 52 enfermos fue necesario el rescate con VMI. Como se muestra en la [tabla 2](#); este grupo de enfermos presentaban de forma significativa una menor PaO_2/FiO_2 , una mayor frecuencia respiratoria y un índice ROX al ingreso en la UCI, respecto a los enfermos en los que no fue necesario el rescate con VMI. Los enfermos que necesitaron rescate con VMI tras considerar fracasada la HFNO presentaron mayor estancia en la UCI ($p = 0,01$), con una mortalidad del 23%.

Análisis coste-efectividad

Comparando ambas estrategias terapéuticas ([fig. 1](#)), la probabilidad de que fuese más efectiva la estrategia experimental fue de 0,974, alcanzando la significación estadística: diferencia de proporciones media = -0,113; IC del 95% = -0,018 a -0,208. Ello corresponde a un NNT de 9 pacientes.

Tabla 1 Características basales, clínico-epidemiológicas, de los pacientes ingresados con neumonía por SARS-CoV-2 confirmada

Variables	Total (n = 228)
<i>Edad (media [DE])</i>	64 (14)
<i>Sexo</i>	
Hombres (n [%])	161 (71%)
<i>Comorbilidades</i>	
HTA (n [%])	112 (49%)
DM (n [%])	49 (21%)
Obesidad (n [%])	45 (20%)
Dislipidemia (n [%])	83 (36%)
Fumador (n [%])	69 (30%)
<i>Tratamiento frente SARS-CoV-2</i>	
Kaletra	56 (24%)
Hidroxycloquina	59 (25%)
Tocilizumab	105 (46%)
Corticoide	122 (53%)
Suero hiperinmune	40 (17%)
Interferón B	13 (< 1%)
<i>PaO_2/FiO_2 al ingreso en UCI (media [DE])</i>	144 (70)
<i>Datos de laboratorio al ingreso en UCI</i>	
Creatinina	405 (807)
Dímero D	9.722 (22.909)
Interleucina-6	86 (119)
PCR	14 (9)
LDH	469 (512)
Ferritina	1218 (951)
<i>Tratamiento VMI al ingreso</i>	109 (54%)
<i>Parámetros iniciales de VMI</i>	
Volumen tidal	466 (40)
PEEP	12 (3)
Frecuencia respiratoria	18 (2)
P. meseta	23 (4)
Driving pressure	11 (4)
Compliance	45 (17)
<i>Tratamiento HFNO al ingreso</i>	92 (46%)
<i>Días de VMI</i>	12 (10)
<i>Días de HFNO</i>	3 (2)
<i>Decúbito prono</i>	120 (53%)
<i>Estancia en UCI</i>	13 (17)
<i>Mortalidad intra-UCI</i>	46 (20%)

DE: desviación estándar; DM: diabetes mellitus; HFNO: high flow nasal oxygen; HTA: hipertensión arterial; VMI: ventilación mecánica invasiva; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; PEEP: presión positiva al final de la espiración.

La decisión óptima fue la estrategia de HFNC seguida de VMI en los fracasos del HFNC. Esta opción tuvo un RCEI de 5.582 euros por año de vida ganado.

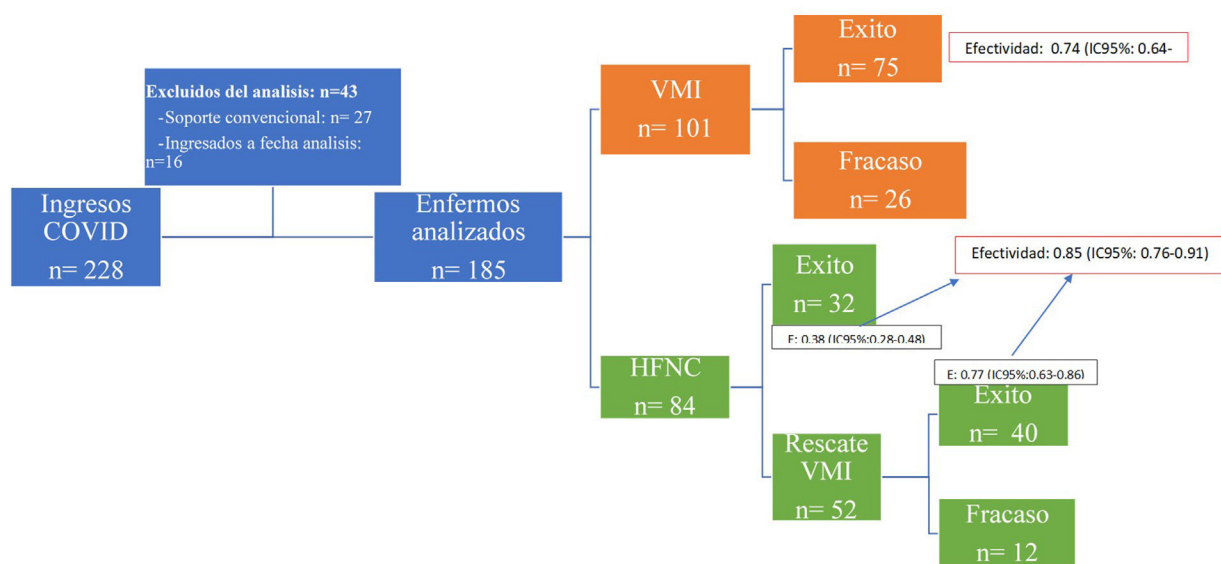
Discusión

Desde la introducción del HFNO en el arsenal terapéutico de la insuficiencia respiratoria, hay resultados heterogéneos en el resultado de los pacientes con insuficiencia respiratoria en comparación con el oxígeno estándar^{7,8}. De este modo, y apoyados en las recomendaciones redactadas por

Tabla 2 Estudio comparativo de los enfermos que fracasaron en la terapia inicial con HFNO y aquellos que tuvieron éxito

Variables	Éxito HFNO (n = 32)	Rescate VMI (n = 52)	p
Edad (media [DE])	64 (19)	66 (12)	0,55
Sexo			0,78
Hombres (n [%])	26 (81%)	39 (66%)	
Comorbilidades			
HTA (n [%])	14 (43%)	27 (46%)	0,51
DM (n [%])	5 (15%)	10 (17%)	0,77
Obesidad (n [%])	6 (18%)	12 (20%)	0,78
Dislipidemia (n [%])	10 (31%)	22 (37%)	0,36
Fumador (n [%])	8 (25%)	16 (27%)	0,62
Días desde ingreso hospitalario hasta ingreso en UCI (media [DE])	14 (16)	8 (21)	0,17
PaO ₂ /FiO ₂ al ingreso en UCI	166 (56)	136 (67)	0,03
Frecuencia respiratoria	25 (9)	31 (6)	< 0,01
Índice ROX en la primera hora	6,22 (3,98)	4,25 (3,81)	0,02
Horas de HFNO	85 (46)	55 (36)	< 0,01
Estancia en UCI (media (q25-q75))	8 (3-12)	14 (5-19)	0,01
Mortalidad intra-UCI	0	12 (23%)	-

DE: desviación estándar; DM: diabetes mellitus; HFNO: high flow nasal oxygen; HTA: hipertensión arterial; UCI: unidad de cuidados intensivos; ROX: Respiratory rate-oxygenation.

**Figura 1** Árbol de decisión basado en el empleo de HFNO de inicio o el empleo de la VMI, en el manejo de la insuficiencia respiratoria hipoxémica secundaria a neumonía por SARS-CoV-2.

nuestra sociedad, nuestro SMI optó por el empleo de HFNO en aquellos casos que a criterio médico los pacientes se beneficiarían de una terapia de VNI en el ingreso en nuestra UCI. Sin embargo, nuestros resultados establecen que, en nuestra cohorte de pacientes, la decisión de emplear HFNO como terapia inicial y el posterior rescate con VMI en caso de fracaso, frente a la VMI presenta un RCEI de 5.582 euros por año de vida ganado, con un NNT de 9 pacientes.

No obstante, no todo son luces en el empleo de HFNO en la insuficiencia respiratoria. En este sentido, el PROSPERO trial⁹ no encontró beneficio en el uso de HFNO en términos de disminuir tasa de intubación ni reducción de mortalidad

en las áreas de urgencias; Ferreyro et al. evidenciaron, en una revisión sistemática y metaanálisis, que el tratamiento con estrategias de oxigenación no invasiva en comparación con la oxigenoterapia estándar se asociaba con un menor riesgo de muerte¹⁰.

Por otro lado, hay que recordar que una de las principales justificaciones que se citan en las recomendaciones se sustenta el empleo de HFNO frente VMNI afirma que: «la VMNI podría ser generadora de aerosoles y fomentar la propagación». Dicha afirmación se sustenta en una revisión sistemática que analiza el riesgo de infección en los trabajadores sanitarios y los procedimientos

que generan aerosoles durante la pandemia de SARS-CoV 2002-2003¹¹, donde la evaluación de la calidad, según el sistema GRADE utilizada en el propio artículo, califica la misma como muy baja para todos los artículos incluidos.

No obstante, como reflejan nuestros datos, aquellos pacientes en los que fracasa la terapia inicial presentan mala evolución posterior. Por lo tanto, es importante disponer de herramientas que nos permitan predecir el éxito o el fracaso de este tipo de soporte respiratorio, ya que un retraso en la intubación y en la ventilación mecánica pueden conllevar un incremento de la mortalidad¹². En este momento, aunque el índice ROX y la variación del mismo en el tiempo parece ser el más útil para decidir si un paciente debe ser intubado y tratado con VMI^{13,14}, como reflejan nuestros resultados, valores iniciales de PaO₂/FiO₂ pueden alertar del posible fracaso de la terapia. Sin embargo, no se puede obviar que se trata de valores que pueden depender de un solo punto en el valor de PaO₂.

El éxito del 40% en la utilización del HFNO de nuestra serie, evitando la posterior conexión a ventilación mecánica, es comparable con series de nuestro entorno¹⁵, con éxito en una alta proporción de pacientes, sin requerir soporte ventilatorio invasivo y con baja mortalidad. Sin embargo, el bajo número de enfermos y la falta de homogenización de protocolos hace difícil afirmar que el uso de HFNO puede ser la primera opción de tratamiento para el SDRA por su eficacia para evitar la intubación y las complicaciones asociadas.

En este contexto, diferentes autores afirman que el uso de casco CPAP (helmet) reduciría la necesidad de VMI en comparación con el uso de HFNO, sin tener un efecto negativo en la supervivencia. En este punto parece evidente la necesidad de estudios que confirmen dicha hipótesis en el caso de la pandemia por COVID-19¹⁶, así como trabajos que comprueben la convivencia de ambas terapias¹⁷.

No existen en la literatura médica análisis coste-efectividad que comparen las estrategias propuestas en nuestro análisis en tiempos de pandemia por COVID-19. En este sentido, nuestro análisis coste-efectividad puede asemejarse a los datos del trabajo de Turner y Jenks¹⁸, quienes evidenciaron que cuando se utilizaba el HFNO como terapia de primera línea se conseguía un ahorro de costes estimado de 469 libras esterlinas (509,42 euros) por paciente en comparación con el oxígeno estándar y 611 libras esterlinas (663,66 euros) frente a la VNI. Los ahorros de costos del HFNO para el subgrupo de mayor gravedad fueron £ 727 (789,66 euros) versus oxígeno estándar y £ 1,011 (1098,14 euros) versus VNI.

Es imperioso recordar que los recursos siempre son limitados. En tiempos de pandemia y recesión o estancamiento económico, más aún. Por lo que habrá que buscar un punto medio entre la efectividad y el coste de la intervención. En tales circunstancias, se deben de tener en cuenta básicamente 2 criterios en la toma de decisiones: el presupuesto y el precio por unidad de efectividad adicional¹⁹. El objetivo del decisor será escoger la intervención o intervenciones que maximicen los beneficios sin exceder el presupuesto establecido, una estrategia difícil de aplicar ante la falta de estudios de coste-efectividad en campos como el que nos ocupa.

El presente trabajo tiene sus limitaciones. En primer lugar, son datos analizados de un solo centro, con la dificultad en la validación externa de las conclusiones que esto siempre conlleva. En segundo lugar, un análisis de coste-efectividad con pacientes que han presentado una neumonía por COVID-19 puede estar sobrestimando años potenciales de vida ganados respecto de los datos de la población general. Existen datos que muestran que en pacientes con neumonía por COVID-19 que no precisan VMI las secuelas funcionales pasado un mes no son frecuentes, y en cualquier caso son leves; sin embargo, aún es desconocida la evolución a medio largo de estos enfermos y de quienes necesitaron ventilación mecánica²⁰. En tercer lugar, el análisis de los costos descrito no engloba datos farmacológicos ni gastos en gases medicinales.

Financiación

El presente manuscrito no ha recibido financiación alguna.

Conflicto de intereses

Todos los autores reconocen no presentar conflicto de intereses en la realización del presente trabajo, así como haber hecho contribuciones sustanciales en cada uno de los siguientes aspectos: 1) la concepción y el diseño del estudio, o la adquisición de datos, o el análisis y la interpretación de los datos; 2) el borrador del artículo o la revisión crítica del contenido intelectual, y 3) la aprobación definitiva de la versión que se presenta.

Bibliografía

- González-Castro A, Escudero-Acha P, Peñasco Y, Leizaola O, Martínez de Pinillos Sánchez V, García de Lorenzo A. Intensive care during the 2019-coronavirus epidemic. *Med Intensiva*. 2020;44:351–62, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2020.03.001>.
- Guan L, Zhou L, Le Grange JM, Zheng Z, Chen R. Non-invasive ventilation in the treatment of early hypoxemic respiratory failure caused by COVID-19: Considering nasal CPAP as the first choice. *Crit Care*. 2020;24:333, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-03054-7>.
- Demelo-Rodríguez P, Olmedo Samperio M, Gaitán Tocora DG, Cano Ballesteros JC, Andueza Lillo JA. High-flow nasal cannula oxygen therapy: Preliminary study in hospitalized patients. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:657–9.
- Cinesi Gómez C, Peñuelas Rodríguez Ó, Luján Torné M, Egea Santaolalla C, Masa Jiménez JF, García Fernández J, et al. Clinical consensus recommendations regarding non-invasive respiratory support in the adult patient with acute respiratory failure secondary to SARS-CoV-2 infection. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2020;44:429–38, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2020.03.005>. S0210-5691(20)30094-2.
- Ballesteros Sanz MA, Hernández-Tejedor A, Estella A, Jiménez Rivera JJ, González de Molina Ortiz FJ, Sandiumenge Camps A, et al. Recomendaciones de «hacer» y «no hacer» en el tratamiento de los pacientes críticos ante la pandemia por coronavirus causante de COVID-19 de los Grupos de Trabajo de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). *Med Intensiva*. 2020;44:371–88, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2020.04.001>.

6. Instituto Nacional de Estadística. Indicadores de Mortalidad [consultado 10 Dic 2020]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=1448>.
7. Ricard JD, Roca O, Lemiale V, Corley A, Braunlich J, Jones P, et al. Use of nasal high flow oxygen during acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2020;46:2238–47, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06228-7>.
8. Crimi C, Noto A, Madotto F, Ippolito M, Nolasco S, Campisi R, et al., COVID-HIGH Investigators. High-flow nasal oxygen versus conventional oxygen therapy in patients with COVID-19 pneumonia and mild hypoxaemia: A randomised controlled trial. *Thorax.* 2022;0:1–8, [thoraxjnl-2022-218806](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2022-218806).
9. Tinelli V, Cabrini L, Fominskiy E, Franchini S, Ferrante L, Ball L, et al. high flow nasal cannula oxygen vs. conventional oxygen therapy and noninvasive ventilation in emergency department patients: A systematic review and meta-analysis. *J Emerg Med.* 2019;57:322–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2019.06.033>.
10. Ferreyro BL, Angriman F, Munshi L, del Sorbo L, Ferguson ND, Rochweg B, et al. Association of noninvasive oxygenation strategies with all-cause mortality in adults with acute hypoxemic respiratory failure: A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2020;324:57–67, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.9524>.
11. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: A systematic review. *PLoS One.* 2012;7:e35797, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0035797>.
12. Kang BJ, Kohn Y, Lim CM, Huh JW, Baek S, Han M, et al. Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive Care Med.* 2015;41:623–32, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-015-3693-5>.
13. Artacho Ruiz R, Artacho Jurado B, Caballero Güeto F, Cano Yuste A, Durbán García I, García Delgado F, et al. Predictors of success of high-flow nasal cannula in the treatment of acute hypoxemic respiratory failure. *Med Intensiva (Engl Ed).* 2021;45:80–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2019.07.012>. S0210-5691(19)30191-3.
14. Roca O, Messika J, Samper M, Sztrymf B, Hernández G, García de Acilu M, et al. An index combining respiratory rate and oxygenation to predict outcome of nasal high flow therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199:1368–76, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201803-0589OC>.
15. Panadero C, Abad-Fernández A, Rio-Ramírez MT, Acosta Gutierrez CM, Calderon-Alcala M, Lopez-Riolobos C, et al. High-flow nasal cannula for Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) due to COVID-19. *Multidiscip Respir Med.* 2020;15:693, <http://dx.doi.org/10.4081/mrm.2020.693>.
16. Tverring J, Åkesson A, Nielsen N. Helmet continuous positive airway pressure versus high-flow nasal cannula in COVID-19: A pragmatic randomised clinical trial (COVID HELMET). *Trials.* 2020;21:994, <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-020-04863-5>.
17. Segovia B, Velasco D, Jaureguizar Oriol A, Díaz Lobato S. Combination therapy in patients with acute respiratory failure: High-flow nasal cannula and non-invasive mechanical ventilation. *Arch Bronconeumol.* 2019;55:166–7.
18. Turner E, Jenks M. Cost-effectiveness analysis of the use of high-flow oxygen through nasal cannula in intensive care units in NHS England. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2018;18:331–7, <http://dx.doi.org/10.1080/14737167.2018.1411804>.
19. Prieto L, Sacristán JA, Antoñanzas F. Cost-effectiveness analysis in the economic assessment. *Med Clin (Barc).* 2004;122:505–10, [http://DOI: 10.1016/s0025-7753\(04\)74288-8](http://DOI: 10.1016/s0025-7753(04)74288-8).
20. Tabernero Huguet E, Urrutia Gajarte A, Ruiz Iturriaga LA, Serrano Fernandez L, Marina Malanda N, Iriberrí Pascual M, et al. Pulmonary function in early follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Arch Bronconeumol.* 2021;57:75–6, <http://DOI: 10.1016/j.arbres.2020.07.017>.