



**Universidad
Norbert Wiener**

**UNIVERSIDAD PRIVADA NORBERT WIENER
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE ENFERMERÍA
PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN CUIDADO ENFERMERO
EN EMERGENCIAS Y DESASTRES**

**EFICACIA DEL INTERCAMBIO TRANSNASAL HUMIDIFICADO DE
INSUFLACIÓN RÁPIDA (THRIVE) EN AUMENTAR EL APNEA DURANTE
LA INTUBACIÓN ENDOTRAQUEAL A PACIENTES CRÍTICOS EN EL
SERVICIO DE EMERGENCIA**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
CUIDADO ENFERMERO EN EMERGENCIAS Y DESASTRES**

PRESENTADO POR:

MARÍA ANGÉLICA CALLA HUAMÁN

ASESOR: Mg. AREVALO MARCOS, RODOLFO AMADO

LIMA – PERÚ

2019

DEDICATORIA

Agradezco a la universidad y a sus docentes por contribuir en mi formación académica, motivándome a la búsqueda de nuevos conocimientos para mejorar las bases de la carrera.

AGRADECIMIENTO

A Dios por haberme guiado por el camino de la felicidad hasta ahora; a cada uno de los que son parte de mi familia a mis padres y mi hija por siempre haberme dado su fuerza y apoyo incondicional que me han ayudado y llevado hasta donde estoy ahora.

ASESOR: MG. AREVALO MARCOS, RODOLFO AMADO

JURADO

Presidente: Dra. Gonzales Saldaña, Susan Haydee

Secretario: Mg. Fernandez Rengifo, Werther Fernando

Vocal: Mg. Mori Castro, Jaime Alberto

INDICE

Carátula	i
Hoja en blanco	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimiento	iv
Asesor	v
Jurado	vi
Índice	vii
Índice de tablas	ix
RESUMEN	x
ABSTRACT	xii
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	
1.1. Planteamiento del problema	13
1.2. Formulación del problema	16
1.3. Objetivo	16
CAPITULO II: MATERIALES Y MÉTODOS	
2.1. Diseño de estudio: Revisión sistemática	17
2.2. Población y muestra	17
2.3. Procedimiento de recolección de datos	17
2.4. Técnica de análisis	18
2.5. Aspectos éticos	18

CAPITULO III: RESULTADOS	
3.1. Tablas	19
CAPITULO IV: DISCUSIÓN	
4.1. Discusión	32
CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	
5.1. Conclusiones	36
5.2. Recomendaciones	37
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38

ÍNDICE TABLAS

	Pág.
Tabla 1: Estudios revisados sobre la eficacia del intercambio transnasal humidificado de insuflación rápida (THRIVE) en aumentar el apnea durante la intubación endotraqueal a pacientes críticos en el servicio de emergencia	19
Tabla 2: Resumen de estudios sobre la eficacia del intercambio transnasal humidificado de insuflación rápida (THRIVE) en aumentar el apnea durante la intubación endotraqueal a pacientes críticos en el servicio de emergencia	29

RESUMEN

Objetivo: Sistematizar la evidencia sobre la eficacia del intercambio transnasal humidificado de insuflación rápida (THRIVE) en aumentar el apnea durante la intubación endotraqueal a pacientes críticos en el servicio de emergencia

Metodología: La revisión sistemática en 10 artículos científicos hallados sobre la eficacia del intercambio transnasal humidificado de insuflación rápida (THRIVE) en aumentar el apnea durante la intubación endotraqueal a pacientes críticos en el servicio de emergencia, fueron citados en la siguiente bases de datos Pubmed, Epistemonikos, Scielo, Dialnet; todos ellos fueron analizados según la escala Grade para determinar su fuerza y calidad de evidencia. De los 10 artículos revisados y analizados, un 80% (n=8/10) son Estudios clínicos aleatorio y el 20% (n= 2/10) revisiones sistemáticas. **Resultados:** De los 10 artículos encontrados el 90% señalan la eficacia del intercambio transnasal humidificado de insuflación rápida (THRIVE) en aumentar el apnea durante la intubación endotraqueal a pacientes críticos en el servicio de emergencia.

Conclusiones: 9 de 10 de artículos revisados, demuestran que existe la eficacia del intercambio transnasal humidificado de insuflación rápida (THRIVE) en aumentar el apnea durante la intubación endotraqueal a pacientes críticos en el servicio de emergencia. 1 de 10 demuestran que no es eficaz el intercambio transnasal humidificado de insuflación rápida (THRIVE) en aumentar el apnea durante la intubación endotraqueal a pacientes críticos en el servicio de emergencia

Palabras claves: “THRIVE”; “intubación endotraqueal”, “pacientes de emergencia”; eficacia”, “apnea”, “intercambio transnasal humidificado de insuflación rápida

ABSTRACT

Objective: Systematize the evidence on the efficacy of humidified transnasal exchange of rapid insufflation (THRIVE) in increasing apnea during endotracheal intubation to critically ill patients in the emergency service. **Methodology:** The systematic review in 10 scientific articles found on the efficacy of humidified transnasal exchange of rapid insufflation (THRIVE) in increasing apnea during endotracheal intubation to critical patients in the emergency service, were cited in the following databases Pubmed, Epistemonikos, Scielo, Dialnet; All of them were analyzed according to the Grade scale to determine their strength and quality of evidence. Of the 10 articles reviewed and analyzed, 80% (n = 8/10) are randomized clinical studies and 20% (n = 2/10) systematic evaluations. **Results:** Of the 10 articles found, 90% indicate the efficacy of humidified transnasal exchange of rapid insufflation (THRIVE) in increasing apnea during endotracheal intubation to critically ill patients in the emergency service. **Conclusions:** 9 of 10 articles reviewed, the possibility that there is the efficacy of humidified transnasal exchange of rapid insufflation (THRIVE) in increasing apnea during endotracheal intubation to critically ill patients in the emergency service. 1 of 10 problems that humidified rapid insufflation transnasal exchange (THRIVE) is not effective in increasing apnea during endotracheal intubation to critically ill patients in the emergency service.

Keywords: "THRIVE"; "Endotracheal intubation", "emergency patients"; "effectiveness", "apnea", "Transnasal Humidified"

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1. Planteamiento del problema:

“Uno de los retos en los servicios de emergencias es el abordaje correcto y eficiente de la vía aérea en pacientes críticos, ya que por el mismo estado de salud crítica tiene factores de riesgo como; inestabilidad hemodinámica, deterioro progresivo y choque, con alta probabilidad de muerte; por lo que los conocimientos y las habilidades básicas no son suficientes para un manejo seguro.” (1)

La vía aérea en los seres humanos presenta 2 aberturas, nasal y bucal, separadas por delante por el paladar y unidas en la parte posterior con la faringe, la cual es una estructura fibromuscular que se extiende desde la base del cráneo hasta el cartílago cricoides a la entrada del esófago. Entre las reglas fundamentales para la intubación de secuencia rápida (ISR) se destacan: la reducción del tiempo en colocar el tubo endotraqueal, hipoventilación alveolar, apnea y evitar broncoaspiración” (2).

“THRIVE es una herramienta novedosa de oxigenación no invasiva cada vez más utilizada en el entorno hospitalario; consiste en una técnica que utiliza gases rápidamente insuflados, calentados y humidificados administrados a través de una cánula nasal de alto flujo (HFNC); retrasa el inicio de la desaturación al oxigenar eficazmente a los pacientes durante el período de apnea y facilita el intercambio gaseoso mediante el lavado del espacio muerto dependiente del flujo” (3)

THRIVE puede prevenir la hipoxia cuando la apnea se prolonga debido a la dificultad con la intubación, asimismo proporciona oxigenación continua en lugar de solo oxigenación previa ofreciendo condiciones superiores para la oxigenación previa en comparación con la máscara facial tradicional, por lo que THRIVE es de mucha ayuda en casos de intubación de secuencia rápida.(4)

THRIVE es una técnica adecuada para mantener la oxigenación (hasta 30 minutos) y prevenir la hipercapnia excesiva ya que tiene la capacidad para eliminar el CO₂, (5)

La posición de la cabeza del paciente es un factor clave en el éxito de una intubación endotraqueal por lo que el paciente debe estar en decúbito dorsal, la cabeza en posición neutral y los 3 ejes alineados: oral, faríngeo y laríngeo (6)

La oxigenación utilizando la técnica THRIVE se asocia con un tiempo de apnea prolongado antes de la desaturación de oxígeno arterial; con un tiempo medio de apnea de 14 min aprox, concluyéndose que un período apneico extendido podría ser particularmente beneficioso para los pacientes sometidos a inducción de secuencia rápida de la anestesia general para la cirugía de emergencia (7)

“La hipoxemia y la hipotensión son complicaciones comunes durante la intubación endotraqueal en pacientes en estado crítico, las complicaciones

ocurren en hasta 1/3 de los pacientes, por lo que el riesgo de llegar al fracaso se asocia más con la inexperiencia del operador y una preparación inadecuada. ” (8)

La hipoxemia es la complicación más frecuente en las intubaciones de emergencia; las desaturaciones ocurren a pesar de la preoxigenación adecuadamente realizada. El alto flujo de oxígeno en la actualidad es usado frecuentemente para tratar la hipoxemia aguda, durante el procedimiento de intubación (9).

Pacientes críticamente enfermos sometidos a intubación endotraqueal y que reciben ventilación con bolsa-mascarilla evidencian mayores saturaciones de oxígeno y una menor incidencia de hipoxemia grave que las que recibieron sin ventilación Como anestesistas. Hay cuatro formas de proporcionar preoxigenación con oxígeno inspirado al 100% en cualquier paciente: En primer lugar, proporcionar 5 a 10 respiraciones profundas (capacidad vital); En segundo lugar, proporcionar 4 minutos de respiraciones regulares (volumen tidal); En tercer lugar, proporcionar oxigenación apneica; y cuarto proporcionar ventilación con bolsa-mascarilla (10)

En este sentido los desafíos que enfrenta actualmente los servicios de emergencias y siendo enfermería protagonista y pionera en el 100% de las intervenciones es importante realizar actividades con fundamento y evidencia científica las técnicas de atención del intercambio transnasal humidificado de insuflación rápida (THIVE) para reducir la hipoxemia y aumentar el periodo de apnea durante la intubación endotraqueal a pacientes críticos; con la finalidad de brindar cuidados con calidad, calidez y eficacia evitando daños que compliquen la situación crítica del paciente.

1.2. Formulación del problema.

La pregunta formulada para la revisión sistemática se desarrolló bajo la metodología PICO y fue la siguiente:

P = Paciente/ Problema	I = Intervención	C = Intervención de comparación	O = Outcome Resultados
Pacientes críticos en servicio de emergencia	intercambio transnasal humidificado de insuflación rápida en Intubación endotraqueal	No corresponde	Eficacia

¿Cuál es la eficacia del intercambio transnasal humidificado de insuflación rápida (THRIVE) en aumentar el apnea durante la intubación endotraqueal a pacientes críticos en el servicio de emergencia?

1.3. Objetivo

Sistematizar la eficacia del intercambio transnasal humidificado de insuflación rápida (THRIVE) en aumentar el apnea durante la intubación endotraqueal a pacientes críticos en el servicio de emergencia.

CAPITULO II: MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Diseño de estudio

La revisión sistemática consiste en una investigación de tipo científica que nos permite a través de un análisis minucioso recopilar y sintetizar información sobre un tema específico (para responder a una pregunta estructurada de investigación); la cual sigue un diseño o método preestablecido. Sintetiza los resultados de los estudios primarios analizados y permite hacer inferencias que proporcionan un alto nivel de evidencia con mínimo riesgo de sesgo sobre la eficacia de las intervenciones en problemas o situaciones de salud.(11)

2.2. Población y muestra.

Constituida por 10 artículos científicos que fueron revisados de los cuales solo se eligieron como muestra 10 artículos científicos, y que cumplieron los requisitos, siendo publicados e indizados en las bases de datos científicos y que responden a artículos publicados en idioma español, e inglés.

2.3. Procedimiento de recolección de datos.

La recolección de datos se realizó a través de la revisión sistemática de artículos de investigaciones tanto nacionales como internacionales que tuvieron como tema principal cuál es la eficacia del intercambio transnasal

humidificado de insuflación rápida (THRIVE) en aumentar el apnea durante la intubación endotraqueal a pacientes críticos en el servicio de emergencia; de todos los artículos encontrados, se incluyó los más importantes según nivel de evidencia y se excluyeron los menos relevantes. Se estableció la búsqueda siempre y cuando se tuvo acceso al texto completo del artículo científico.

Los términos de búsqueda fueron verificados en el DeCS (Descriptor de ciencias de la salud). Para la búsqueda de artículos en inglés se utilizó el equivalente en ese idioma.

El algoritmo de búsqueda sistemática de evidencias fue el siguiente:

- ventilation AND intubation AND
- Oxigenación AND pacientes urgentes.
- efficacy and THRIVE and hipoxemia and endotracheal intubation

Base de datos:

Pubmed, Medline, Elsevier, Lilacs, Lipecs, Scielo, Cochrane.

2.4. Técnica de análisis.

La técnica de análisis está conformada por la elaboración de una tabla de resumen (Tabla N°1) con datos relevantes de cada artículo seleccionado, evaluando los artículos para una comparación de los datos o características en las que concuerden y en las que hallan discrepancias. Además, se realizó una evaluación crítica e intensiva de cada artículo, y con ello se determinó la calidad de la evidencia y la fuerza de recomendación para cada artículo, utilizando la tabla GRADE (tabla N° 2).

2.5. Aspectos éticos.

Según la evaluación crítica de los artículos científicos analizados, están basados a las normas técnicas de la bioética en la investigación verificando cada uno de ellos haya cumplido a los principios éticos en su ejecución.

CAPÍTULO III: RESULTADOS

3.1. **Tabla 1:** Estudios revisados sobre la eficacia del intercambio transnasal humidificado de insuflación rápida (THRIVE) en aumentar el apnea, durante la intubación endotraqueal a pacientes críticos en el servicio de emergencia

DATOS DE LA PUBLICACION

1. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y numero
Maupeu L, Raguin T, Hengen M, Diemunsch P, Schultz P.	2019	Indicaciones de intercambio ventilatorio transnasal humidificado de insuflación rápida (THRIVE) en laringoscopia,. (11)	Clinical Otolaryngology https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30369056 Francia	Volumen 44 Numero 2

Diseño de Investigación	Población y muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusiones
Estudio Clínico mono céntrico Aleatorio	Población 19 pacientes inscritos entre febrero del 2016 y febrero del 2017.	Consentimiento Informado	En este estudio con la técnica THRIVE se encontró: 1 caso de hipercapnia de un paciente síndrome restrictivo debido a la obesidad mórbida (IMC = 35); durante la fase de vigilia después de la eliminación de laringosuspensión. 1 caso de laringoespasma durante la inducción seguido de desaturación en un paciente ASA La duración media de la apnea fue de 27 min (\pm 11). El tiempo medio de oxigenación previa fue de 7 min (\pm 5).	Se concluye que THRIVE aparece como una innovación tecnológica bien tolerada y fácil de implementar siendo eficaz en aumentar los periodos de apnea durante la intubación endotraqueal evitando de esta manera la desaturación inducido por ventilación intermitente.

DATOS DE LA PUBLICACION

2. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y numero
Riva T, Pedersen T, Seiler S, Kasper N, Theiler L, Greif R, et al	2018	Intercambio transnasal humidificado de insuflación rápida ventilatorio para oxigenación de niños durante apnea (12).	British Journal of Anaesthesia https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29452816 London	Volumen 120 Numero 3

Diseño de Investigación	Población y muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusiones
Estudio clínico aleatorio	60 niños	Consentimiento informado	Según los resultados se encontró que en los pacientes con THRIVE de oxígeno al 30%, la apnea se interrumpió porque las concentraciones de SpO2 disminuyeron al 95%, esto solo ocurrió en 3 pacientes con bajo flujo de oxígeno al 100% y en ningún paciente con THRIVE 100% de oxígeno. Durante la apnea, el oxígeno suplementario de la cánula nasal de bajo flujo (100% a 0.2 litros/kg) y el alto flujo de oxígeno al 100% (THRIVE) prolongan significativamente el tiempo de apnea en comparación con el alto flujo de oxígeno al 30% suplementación en niños que pesan 10-20 kg.	THRIVE con el 100% de oxígeno en niños demostró ser eficaz y seguro ya que experimento los tiempos de apnea significativamente más largos; optimizando aún más el suministro de oxígeno durante la preoxigenación y también después de la intubación.

DATOS DE LA PUBLICACION

3. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y numero
Wang ML, Hung MH, Chen JS, Hsu HH, Cheng YJ	2018	La oxigenoterapia de flujo alto nasal mejora la oxigenación arterial durante la ventilación unipulmonar en cirugía toracoscopia no intubada. (13)	European Journal of cardiothoracic Respiratory https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29253106 Taiwán	Volumen 53 Numero 5

Diseño de Investigación	Población y muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusiones
Ensayo Clínico Aleatorio	30 pacientes	Consentimiento Informado	Se encontró que la saturación de oxígeno media más baja durante la cirugía, la también fue mayor en el grupo THRIVE que en el grupo de máscara de oxígeno (98 vs 95%, P = 0.04). Además, la media de PaCO2 no fue diferente entre el grupo THRIVE y el grupo de máscara de oxígeno (preoperatorio: 48.0 vs 46.2 mmHg, P = 0.29; respiración con un pulmón: 49.4 vs 49.6 mmHg, P = 0.93).	Queda demostrado que THRIVE no solo proporcionó una oxigenación significativamente mayor para la inducción anestésica, sino que también proporcionó una mayor oxigenación durante la intubación unipulmonar que las máscaras de oxígeno convencionales, demostrando de esta manera su eficacia.

DATOS DE LA PUBLICACION

4. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y numero
Patel A, Nouraei S.	2015	Intercambio ventilatorio transnasal humidificado de insuflación rápida (THRIVE). (14)	Anaesthesia https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25388828 Reino Unido	Volumen 70 Numero 3

Diseño Investigación	Población y muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusiones
Ensayo clínico Aleatorio	Población 25 pacientes Varones:15 Mujeres:10	Consentimiento Informado	Según los resultados del estudio se encontró que no hubo desaturaciones por debajo del 90%, a pesar de un tiempo de apnea promedio de 17 minutos y ninguno de los pacientes desarrolló arritmias cardíacas u otras complicaciones sugestivas de toxicidad por dióxido de carbono	THRIVE, a través de un sistema de suministro de oxígeno nasal de alto flujo, demostró ser eficaz ya que puede mantener las saturaciones de oxígeno al extender el tiempo de apnea en nuestros pacientes con vías respiratorias e intubaciones difíciles desde un inicio rápido.

DATOS DE LA PUBLICACION

5. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y numero
Sunil R, Nandhini J, Pulak T, Dilesh K, Jerry P, y Lakshmi K.	2018	Eficacia del intercambio ventilatorio transnasal de insuflación rápida humidificada versus pre oxigenación tradicional seguido de oxigenación apnea en el retraso de la desaturación durante la apnea (15)	Indian Journal of Anesthesia https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5881322/ India	Volumen 62 Numero 3

Diseño de Investigación	Población y muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusiones
Estudio Clínico aleatorio	Población 10 pacientes Grupo P: Pre oxigenados con O2 al 100% Grupo H: O2 humidificado casi al 100 %	Consentimiento Informado	Según los resultados encontramos que: a los 6 minutos, el Grupo H tuvo una PO2 significativamente mayor (295.20 ± 122.26 vs. 135.00 ± 116.78 , $P = 0.049$). Pero a los 6 min el Grupo H tuvo PCO2 significativamente más alto (69.46 ± 7.15 vs. 59.00 ± 4.64). La comparación de pH, lactato, bicarbonato y exceso de base de hasta 6 minutos de apnea no mostró ninguna diferencia significativa entre los grupos	Se concluye que THRIVE, es eficaz en prolongar los períodos apneicos significativamente durante la intubación y mantener las saturaciones de oxígeno a comparación con otros equipos de oxigenación tradicional; pero solo dentro de los primeros 6 minutos, ya que pasado este tiempo hay riesgo de hipercapnia y acidosis respiratoria en el paciente.

DATOS DE LA PUBLICACION

6. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y número
Lodenio J; Piehl A, Östlund J, Ullman M, Fagerlund J.	2016	Intercambio ventilatorio transnasal humidificado de insuflación rápida (THRIVE) versus respiración previa a la oxigenación con máscara facial para la inducción de secuencia rápida en adultos (16)	Anesthesia https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/anae.14215 Estados Unidos	Volumen 73 Numero 5

Diseño de Investigación	Población y muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusiones
Estudio Clínico Aleatorio	Población 79 pacientes	Consentimiento Informado	En el estudio se encontró SpO2 más baja durante la intubación, hasta 1 minuto después de colocar el tubo traqueal, fue del 99% (97–100 [70–100]%) para el grupo de mascarillas y 99% (99–100 [96–100]%) para el grupo THRIVE (p = 0.097). Sin embargo, cinco pacientes (12.5%) en el grupo pre-oxigenados con una máscara facial desaturada por debajo del 93% versus ninguno en el grupo THRIVE (p = 0.019).	THRIVE resulta eficaz prolongando la apnea y de esta manera previene la hipoxia durante la intubación; asimismo THRIVE proporciona oxigenación continua en lugar de solo oxigenación previa por lo que tiene potencial beneficio durante la intubación de secuencia rápida.

DATOS DE LA PUBLICACION

7. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y numero
Doyle A; Stolady D; Mariyaselvam M; Wijewardena G; Gent E; Blunt M; et al	2016	Preoxigenación y oxigenación apneica mediante intercambio ventilatorio de insuflación rápida humidificada transnasal para intubación de emergencia (17)	Journal Of Clinical Care https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27546740 Reino Unido	Volumen 36 Numero 8

Diseño de Investigación	Población y muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusiones
Estudio Clínico Aleatorio	Población 71 pacientes de emergencia	Consentimiento Informado	Según los resultados en el ECA, se encontró que: En general, el tiempo medio de apnea fue de 80 segundos (rango Inter cuartil (RIC): 60-125 segundos; rango: 30-480 segundos) y la disminución mediana en SpO2 fue del 1% (RIC: 0- 3%; rango 0-33%), desaturación significativa ocurrió en 5 (7%) pacientes. En el quirófano, el tiempo medio de apnea fue de 70 segundos (RIC: 30-120 segundos; rango: 30-300 segundos) y la disminución mediana en SpO2 fue de 0% (RIC: 0-3%; rango: 0-16%). La preoxigenación y la oxigenación apneica utilizando THRIVE se asoció con una baja incidencia de desaturación durante la intubación de emergencia de pacientes con alto riesgo de hipoxia en pacientes críticos y de emergencia.	THRIVE resulta eficaz al reducir la desaturación, ya que extiende el tiempo de apnea proporcionando un método seguro de oxigenación durante la intubación de emergencia de pacientes con alto riesgo de hipoxia en la unidad de cuidados críticos, servicios de urgencia y sala de operaciones.

DATOS DE LA PUBLICACION

8. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y numero
Rosa R; Carnieli D; Tavares K; Serpa A.	2018	Los efectos de la cánula nasal de alto flujo sobre la intubación y la re-intubación en pacientes críticos (18)	Revista brasileña de terapia intensiva https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30672973 Brasil	Volumen 30 Numero 4

Diseño de Investigación	Población y muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusiones
Revisión Sistemática	Diecisiete estudios con 3.978 pacientes HNFC: Cánula binasal de alto flujo NIV ò VNI: Ventilación no invasiva o oxigenoterapia convencional	Consentimiento Informado	Según los resultados en la revisión, encontramos: El uso de HFNC se asoció con una menor necesidad de intubación solo en comparación con la oxigenoterapia convencional (OR 0,54; IC del 95%: 0,39 a 0,74), pero no en comparación con la NIV (OR 0,98; IC del 95%: 0,70 a 135; p para interacción = 0,010), En intensificación de la terapia del uso de HNFC en comparación con la oxigenoterapia convencional encontramos (OR 0,66; IC del 95%: 0,45 a 0,97) respectivamente y frente al VNI (OR 0,98; IC del 95%: 0,70 a 1,35) El estudio mostró una disminución en el trabajo respiratorio durante la respiración, con mejoras en la oxigenación, aumentos en los volúmenes pulmonares , y una reducción de los niveles de dióxido de carbono (CO 2) debido a la reducción del espacio muerto anatómico y al aumento de la ventilación pulmonar con el uso de HFNC	Se concluye que el uso de HNFC es eficaz en el aumento del tiempo de oxigenación y volumen pulmonar reduciendo los niveles de dióxido de carbono (CO2) durante el periodo de apnea logrando disminuir el trabajo respiratorio durante la intubación

DATOS DE LA PUBLICACION

9. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y numero
Ng I, Krieser† R, Mezzavia† P, Lee† C, Tseng N, W. R; et al	2018	El uso de la Insuflación Rápida Humidificada Transnasal Intercambio ventilatorio (THRIVE) para la oxigenación previa en pacientes neuroquirúrgicos (19)	Anaesth Intensive Care https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0310057X1804600403 Australia	Volumen 46 Numero 4

Diseño de Investigación	Población y muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusiones
Estudio Clínico Aleatorio	48 pacientes 24 en cada grupo	Consentimiento Informado	Según los resultados en el ECA, encontramos: El nivel de PaO2 disminuyó en el grupo de HFNO después del período de oxigenación apnea y fue significativamente menor (P = 0.03) en comparación con los detalles del grupo de máscara facial. Los niveles de PaCO2 después de la parálisis completa e intubación fue significativamente mayor en el grupo HFNO en comparación con el grupo de mascarillas (P = 0.0005 y P = 0.04 respectivamente),).	Se concluye que THRIVE no es eficaz en el mantenimiento de la oxigenación y ventilación después del bloqueo neuromuscular, los dispositivos THRIVE presentan aumento PaCO2 y disminución de la PO2; en resumen, no pueden mantener una ventilación efectiva durante la intubación.

DATOS DE LA PUBLICACION

10. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y numero
Hermès LA, Spence CJ, Payton MJ, Nouraei SAR, Patel A, Barnes TH.	2019	Un estudio fisiológico para determinar el mecanismo de eliminación de dióxido de carbono durante la apnea cuando se utiliza el intercambio ventilatorio de insuflación rápida humidificado transnasal (THRIVE) (20)	Wiley Anaesthesia https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6593707/ Nueva Zelanda	Volumen 74 Numero 4

Diseño de Investigación	Población y muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusiones
Revisión sistemática	Estudios clínicos	No corresponde	Según los resultados encontramos; Sin THRIVE, la espiración cardiogénica inicial llevó las gotas de nebulizador desde la carina hasta arriba de la glotis produciendo una mezcla sustancial en la glotis ingresando gas de la tráquea, teniendo como resultado muy poco aire nebulizado en la orofaringe. Con THRIVE. Durante la espiración cardiogénica, los fuertes vórtices que existen entre la orofaringe y la glotis barrieron rápidamente cualquier gota transportada desde la tráquea hasta la orofaringe y fuera de la boca, enjuagando completamente las vías respiratorias desde la orofaringe a la glotis	Se concluye que THRIVE junto con las oscilaciones cardiacas es eficaz porque aumenta el tiempo de oxigenación eliminando de esta forma el dióxido de carbono durante el apnea en la intubación endotraqueal.

3.2. TABLA 2: Resumen de estudios sobre sobre la eficacia del intercambio transnasal humidificado de insuflación rápida (THRIVE) en aumentar el apnea durante la intubación endotraqueal a pacientes críticos en el servicio de emergencia.

Diseño de Estudio		Conclusiones	Calidad de Evidencia	Fuerza de Evidencia	País
Titulo					
Estudio Aleatorio	Clínico	THRIVE aparece como una innovación tecnológica bien tolerada y fácil de implementar siendo eficaz en aumentar los periodos de apnea durante la intubación endotraqueal evitando de e sta manera la desaturación inducido por ventilación intermitente.	Alta	Fuerte	Francia
Indicaciones de intercambio ventilatorio transnasal humidificado de insuflación rápida (THRIVE) en laringoscopia					
Estudio clínico aleatorio		THRIVE con el 100% de oxígeno en niños demostró ser eficaz y seguro ya que experimento los tiempos de apnea significativamente más largos; optimizando aún más el suministro de oxígeno durante la preoxigenación y también después de la intubación.	Alta	Fuerte	Londres
Transnasal humidified rapid insufflation ventilatory exchange for oxygenation of children during apnoea					
Estudio Aleatorio	Clínico	THRIVE no solo proporcionó una oxigenación significativamente mayor para la inducción anestésica, sino que también proporcionó una mayor oxigenación durante la intubación unipulmonar que las máscaras de oxígeno convencionales, demostrando de esta manera su eficacia.	Alta	Fuerte	Taiwán
La oxigenoterapia de flujo alto nasal mejora la oxigenación arterial durante la ventilación unipulmonar en cirugía toracoscopia no intubada					
Ensayo Clínico aleatorio		THRIVE, a través de un sistema de suministro de oxígeno nasal de alto flujo, demostró ser eficaz ya que puede mantener las saturaciones de oxígeno al extender el tiempo de apnea en nuestros pacientes con	Alta	Débil	Reino Unido
Intercambio ventilatorio transnasal humidificado de insuflación rápida (THRIVE).					

		vías respiratorias e intubaciones difíciles desde un inicio rápido.			
Estudio Aleatorio	Clínico	THRIVE, es eficaz en prolongar los períodos apneicos significativamente y mantener las saturaciones de oxígeno a comparación con otros equipos de oxigenación tradicional; pero solo dentro de los primeros 6 minutos, ya que pasado este tiempo hay riesgo de hipercapnia y acidosis respiratoria en el paciente.	Alta	Fuerte	India
		Eficacia del intercambio ventilatorio transnasal de insuflación rápida humidificada versus pre oxigenación tradicional seguido de oxigenación apnea en el retraso de la desaturación durante la apnea			
Estudio Aleatorio	Clínico	THRIVE resulta eficaz prolongando la apnea y de esta manera previene la hipoxia durante la intubación; asimismo THRIVE proporciona oxigenación continua en lugar de solo oxigenación previa por lo que tiene potencial beneficio durante la intubación de secuencia rápida.	Alta	Fuerte	Estados Unidos
		Intercambio ventilatorio transnasal humidificado de insuflación rápida (THRIVE) versus respiración previa a la oxigenación con máscara facial para la inducción de secuencia rápida en adultos			
Estudio clínico aleatorio		THRIVE resulta eficaz al reducir la desaturación, ya que extiende el tiempo de apnea proporcionando un método seguro de oxigenación durante la intubación de emergencia de pacientes con alto riesgo de hipoxia en la unidad de cuidados críticos, servicios de urgencia y sala de operaciones.	Alta	Fuerte	Reino Unido
		Preoxigenación y oxigenación apneica mediante intercambio ventilatorio de insuflación rápida humidificada transnasal para intubación de emergencia			
Revisión sistemática		El uso de HNFC es eficaz en el aumento del tiempo de oxigenación	Alta	Fuerte	Holanda

<p>Los efectos de la cánula nasal de alto flujo sobre la intubación y la re-intubación en pacientes críticos</p>	<p>y volumen pulmonar reduciendo los niveles de dióxido de carbono (CO₂) durante el periodo de apnea logrando disminuir el trabajo respiratorio durante la intubación</p>			
--	--	--	--	--

Estudio Clínico aleatorio

El uso de la Insuflación Rápida Humidificada Transnasal Intercambio ventilatorio (THRIVE) para la oxigenación previa en pacientes neuroquirúrgicos

THRIVE no es eficaz en el mantenimiento de la oxigenación y ventilación después del bloqueo neuromuscular, los dispositivos THRIVE presentan aumento PaCO₂ y disminución de la PO₂; en resumen, no pueden mantener una ventilación efectiva durante la intubación.

Alta

Fuerte

Australia

Revisión Sistemática

Un estudio fisiológico para determinar el mecanismo de eliminación de dióxido de carbono durante la apnea cuando se utiliza el intercambio ventilatorio de insuflación rápida humidificado transnasal (THRIVE)

THRIVE junto con las oscilaciones cardiacas es eficaz porque aumenta el tiempo de oxigenación eliminando de esta forma del dióxido de carbono durante la apnea en la intubación endotraqueal.

Alta

Fuerte

Nueva Zelanda

CAPITULO IV: DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática consta de 10 artículos científicos sobre la eficacia del intercambio transnasal humidificado de insuflación rápida (THRIVE) en aumentar el apnea durante la intubación endotraqueal a pacientes críticos en el servicio de emergencia. Se encontraron diversos artículos científicos y para ello se utilizó la base de datos Pubmed, Dialnet, Scielo y Epistemonikos.

De los 10 artículos revisados el 80% (n=8/10) pertenecen a Estudios Clínicos aleatorios y el 30% (n= 3/10) a Revisión Sistemática; con calidad de evidencia alta en un 100%. De acuerdo con los países de procedencia donde se realizaron las investigaciones corresponden a: 20.0% a Reino Unido, y un 10.0%, corresponden a Francia, London, Taiwan, India, Holanda, Australia, Nueva Zelanda y Estados Unidos respectivamente.

La revisión de los artículos evidencia que el 90% (n = 9/10) señalan la eficacia del intercambio transnasal humidificado de insuflación rápida (THRIVE) en aumentar el apnea durante la intubación endotraqueal a pacientes críticos en el servicio de emergencia. (12, 13, 14,15, 16,17, 18, 19, 21).

Según Maupeu L. y colaboradores(12); en su estudio realizado en Francia demuestran que THRIVE aparece como una innovación tecnológica bien tolerada y fácil de implementar ya que aumenta los periodos de apnea durante la intubación, pero hay riesgos de complicación en pacientes con factores patológicos como obesidad y ASA. Riva T. y colaboradores(13).; en su estudio concluye que THRIVE en niños a 2,0 litros kg/min extiende el tiempo de apnea, independientemente del flujo de oxígeno, demostrando seguridad del paciente al optimizar aún más el suministro de oxígeno durante la preoxigenación y también después de la extubación, pero se debe tener cuidado en niños menores de 10 kilos, ya que en este grupo de niños que exhiben demandas metabólicas mucho más alta y eliminación de CO₂.

Wang M; y colaboradores(14); en su estudio encontró que THRIVE no solo proporcionó una oxigenación significativamente mayor para la inducción anestésica, sino que también proporcionó una mayor oxigenación durante la intubación unipulmonar que las máscaras de oxígeno convencionales. Patel A. y colaboradores(15); evidenciaron en su estudio que THRIVE, a través de un sistema de suministro de oxígeno nasal de alto flujo estándar, puede mantener las saturaciones de oxígeno después del comienzo de la apnea a niveles que podrían cambiar la naturaleza de las intubaciones difíciles desde un inicio rápido.

Sunil R. y colaboradores (16); demuestra en su estudio que THRIVE, prolongó los períodos apneicos significativamente en comparación con la pre oxigenación tradicional; pero dentro de los primeros 6 minutos, ya que

pasado este tiempo hay riesgo de hipercapnia y acidosis respiratoria en el paciente. Lodenio J. y colaboradores (17); demostraron que THRIVE, proporciona oxigenación continua en lugar de solo oxigenación previa, tiene potencial beneficio durante la intubación de secuencia rápida.

Doyle A. y colaboradores(19); demostró que la oxigenación pre-oxigenada y apneica, el uso de THRIVE se asoció con una baja incidencia de desaturación durante Intubación de emergencia a pacientes con alto riesgo de hipoxia en la unidad de cuidados críticos, servicios de urgencia y sala de operaciones. Rosa R. y colaboradores (19); evidencian que el uso de HNFC mostró una disminución en el trabajo respiratorio durante la respiración, con mejoras en la oxigenación, aumentos en los volúmenes pulmonares y una reducción de los niveles de dióxido de carbono (CO₂) debido a la reducción del espacio muerto anatómico y al aumento de la ventilación pulmonar.

Hermes L; y colaboradores (21); demostraron en su estudio que la oxigenación nasal de alto flujo, con el dispositivo THRIVE mejora la eliminación del dióxido de carbono en el periodo de apnea. El 10 % (n=1/10) señalan que no es eficaz el intercambio transnasal humidificado de insuflación rápida (THRIVE) en aumentar el apnea durante la intubación endotraqueal a pacientes críticos en el servicio de emergencia. (20) Ng L. y colaboradores (20); señalan que THRIVE no es eficaz en comparación con el BMV en el mantenimiento de la oxigenación y ventilación después del bloqueo neuromuscular, los dispositivos THRIVE presentan aumento

PaCO₂ y disminución de la PO₂; en resumen, no pueden mantener una ventilación efectiva durante la intubación.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

La revisión sistemática de 10 artículos científicos, señalan la eficacia del intercambio transnasal humidificado de insuflación rápida (THRIVE) en aumentar el apnea durante la intubación endotraqueal a pacientes críticos en el servicio de emergencia; hallados en las siguientes bases de datos: Pubmed, Epistemonikos, Scielo, Dialnet; todos ellos corresponden al tipo y diseño de estudios revisión sistemática y Estudios clínicos aleatorios.

Se concluye que:

Según las evidencias científicas se pudo concluir que

1. 9 de los 10 artículos evidencian la eficacia del intercambio transnasal humidificado de insuflación rápida (THRIVE) en aumentar la apnea durante la intubación endotraqueal a pacientes críticos en el servicio de emergencia.
2. 1 de los 10 artículos evidencian no es eficaz el dispositivo del intercambio transnasal humidificado de insuflación rápida (THRIVE) en aumentar la apnea durante la intubación endotraqueal a pacientes críticos en el servicio de emergencia.

5.2 Recomendaciones

Se recomienda a las coordinaciones jefaturales de enfermería; se implemente una guía de atención para la preparación y cuidados de enfermería del proceso del uso del dispositivo THRIVE método utilizado durante la intubación a pacientes de emergencia disminuyendo la hipoxemia durante el proceso.

El colegio de enfermeros del Perú; debe fomentar cursos sobre el dispositivo THRIVE con el propósito de mantener y mejorar la práctica profesional y fortalecer las competencias de los profesionales que ya utilizan THRIVE en sus servicios.

Las universidades e instituciones especializadas encargadas de formar enfermeros emergencistas deben fomentar sobre el manejo del THRIVE en su plan de estudios.

Se recomienda la inversión en investigaciones con evidencias científicas en el Perú sobre la eficacia del uso del THRIVE en aumentar el apnea durante la intubación endotraqueal en los servicios de emergencia; con la finalidad de nutrir las capacidades y aptitudes del personal de enfermería en post de brindar una atención integral con base científica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diaz Y, Salazar D, Montoya F, Cimadevilla B, Diaz D. Vía aérea difícil en el paciente crítico, mucho más que habilidades técnicas. Asociación Colombiana de medicina Crítica y Cuidado Intensivo. [Internet] 2018 [citado el 2 de julio del 2019]; 18(3): 190-198 disponible desde: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0122726218300405?via%3Dihub>
2. Davila E, Lopez R, Marquez F, Hernandez C. Intubación de secuencia rápida. Medi Sur [Internet]; 2015 [citado el 8 julio del 2018]; 13(4) disponible desde: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1727-897X2015000400010&script=sci_arttext&tlng=pt.
3. Jagannathan N, Burjek N . Transnasal humidified rapid-insufflation ventilatory exchange (THRIVE) in children: a step forward in apnoeic oxygenation, paradigm-shift in ventilation, or both?. British Journal of anaesthesia.[Internet], 2017 [citado el 12 de febrero del 2019] 118(2): 150-152 disponible desde: [https://bjanaesthesia.org/article/S0007-0912\(17\)30073-9/fulltext](https://bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(17)30073-9/fulltext)
4. Fagerlund M, Ullman J, Ostlund A, Piehl J. Transnasal humidified rapid-insufflation ventilatory exchange (THRIVE) vs. facemask breathing pre-oxygenation for rapid sequence induction in adults. Anaesthesia.

- [Internet]; 2018 [citado el 24 de agosto del 2019] 73(5):564-571 disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29330853>.
5. Quek K, Lee S. Facilitating Airway Surgery in a Morbidly Obese Patient Using Transnasal Humidified Rapid Insufflation Ventilatory Exchange (THRIVE) Case Reports Anesthesiology. [Internet]; 2018 [citado el 2 de setiembre del 2019] disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6276495/>.
 6. Coloma R. Manejo de vía aérea no difícil desde la ventilación con bolsa hasta intubación oro traqueal. Journal & Books. [Internet]; 2017 [citado el 4 de julio del 2019] 28(5): 691-700 disponible desde: <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2017.08.004>.
 7. Mir F, Patel A, Iqbal R, Cecconi M, Nouraei S. A randomised controlled trial comparing transnasal humidified rapid insufflation ventilatory exchange (THRIVE) pre-oxygenation with facemask pre-oxygenation in patients undergoing rapid sequence induction of anaesthesia. Anaesthesia. [Internet]; 2016 [citado el 3 de setiembre del 2019] 72(4):439-443 disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28035669>.
 8. Jans D, Semler M, Joffe A, Casey J, Lentz R, Kant Y, et al. A Multicenter Randomized Trial of a Checklist for Endotracheal Intubation of Critically Ill Adults. Chest. [Internet]; 2018 [citado el 1 de julio del 2019] 153(4): 816-824. disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5989637/>.
 9. Ricard D. Hazards of intubation in the ICU: role of nasal high flow oxygen therapy for preoxygenation and apneic oxygenation to prevent desaturation. Pubmed.[Internet]; 2016 [citado el 19 de agosto del 2019] 82(10):1098-1106 disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27152499>.

10. Nielsen R, Lim KL. Bag-Mask Ventilation during Tracheal Intubation of Critically Ill Adults. *The new england journal of medicine*. [Internet]; 2019 [citado el 3 de julio del 2019] 380(25): 2480-2481. disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31216407>.
11. Aguilera R. ¿Revisión sistemática, revisión narrativa o metaanálisis? *Rev la Soc Española del Dolor* [Internet]. 2014 Dec [cited 2019 Jun 5];21(6):359-60. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462014000600010&lng=en&nrm=iso&tlng=en
12. Maupeu L, Raguin T, Hengen M, Diemunsch P, Schultz P. Indications of transnasal humidified rapid-insufflation ventilatory exchange (THRIVE) in laryngoscopy, a prospective study of 19 cases. *Clinical Otolaryngology*. [Internet]; 2019 [citado el 2 de julio del 2019]. disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30369056>.
13. Riva T, Pedersen TH, Seiler S, Kasper N, Theiler L, Greif R, et al. Transnasal humidified rapid insufflation ventilatory exchange for oxygenation of children during apnoea. *British Journal of anaesthesia*. [Internet]; 2018 [citado el 9 de julio del 2019] 120(3): 592-599 disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29452816>.
14. Wang M, Hung MH, Chen JS, Hsu HH, YJ Ch. Nasal high-flow oxygen therapy improves arterial oxygenation during one-lung ventilation in non-intubated thoracoscopic surgery. *European Journal Of Cardio Thoracic Surgery*. [Internet]; 2018 [citado el 5 de julio del 2019] 53(5): disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29253106>.
15. Baillard C, Prat G, Jung B, Futier E, Lefrant J, Vicent F, et al. Effect of preoxygenation using non-invasive ventilation before intubation on subsequent organ failures in hypoxaemic patients. *British Journal of anaesthesia*. [Internet]; 2018 [citado el 5 de julio del 2019]. 120(2): 361-367 disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29406184>.

16. Rajan S, Nandhini J, Pulak T, Kadapamannil D, Jerry P, Kumar L. Eficacia del intercambio ventilatorio transnasal de insuflación rápida humidificada versus preoxigenación tradicional seguido de oxigenación apnea en el retraso de la desaturación durante la apnea. *Indian Journal of Anaesthesia*. [Internet] 2018 [citado el 10 de agosto del 2019]; 62(3): 202-207 disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5881322/>
17. Fagerlund J, Lodenius A, Piehl J, Ostlund A, Ullman J. Transnasal humidified rapid_insuflation ventilatory exchange (THRIVE) vs facemask breathing pre-oxigenation for rapid sequence induction in adults. *Anaesthesia*. [Online].; 2018 [citado el 12 de setiembre]. Disponible desde: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/anae.14215>.
18. Doyle A, Stolady D, Mariyaselvam G, Gent E, Blunt M, et al. Preoxigenación y oxigenación apneica mediante el intercambio ventilatorio transnasal humidificado de insuflación rápida para intubación de emergencia. *Journal of clinical care*. Internet ; 2016 citado el 14 de setiembre del 2019 ; 36(8). Disponible desde: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27546740
19. Bocchile R, Cazati D, Limenetsky K, Serpa N The effects of high-flow nasal cannula on intubation and re-intubation in critically ill pati. *pubmed*. [Online].; 2018 [cited 2019 setiembre 12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30672973>.
20. Ng I, Kriesert R, Mezzaviat P, Leet T, Tseng N, W. R; et al. The use of Transnasal Humidified Rapid-Insufflation ventilatory Exchange (THRIVE) for pre-oxigenation in neurosurgical patients: a randomised controlled trial *Anaesth Intensive care*.i [internet].; 2018 [citado el 10 de setiembre de 2019] 46(4) disponible desde from: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0310057X1804600403>.

21. Hermès L, Spence C, Payton M, Nouraei S, Patel A, Barnes TH. A physiological study to determine the mechanism of carbon dioxide clearance during apnoea when using transnasal humidified rapid insufflation ventilatory exchange (THRIVE). *wiley anaesthesia*. [Online].; 2019 [citado el 15 de setiembre del 2019] 74(4): 441-449 . Disponible desde: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6593707/.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6593707/)"