

REVISTA CIENTÍFICA

respirar

Edición trimestral

respirar@alatorax.org
web@alatorax.org
www.alatorax.org

Respirar 2023; 15(1): 1-78

ALAT

Presidente: Dr. Francisco Arancibia • CHILE
Vice Presidente: Dr. Adrián Rendón • MÉXICO
Secretario Ejecutivo: Dra. Lorena Noriega • PANAMÁ
Tesorero: Dra. Patricia Schonfeldt • CHILE
Presidente pasado: Dr. Mark Cohen • GUATEMALA

DIRECCIÓN EDITORIAL

Dr. Carlos Luna, Dr. Francisco Arancibia

EDITORES ADJUNTOS:

Dr. Adrián Rendón, Dr. Rogelio Pérez Padilla,
Dr. Gustavo Zabert

MIEMBROS:

Antonio Anzueto (San Antonio, TX, USA)
Joan Barberá (Barcelona, España)
Giovanni Battista Migliori (Tradate, Italia)
Francesco Blasi (Milán, Italia)
Alejandro Casas (Bogotá, Colombia)
Juan Carlos Celedón (Pittsburgh, PA, USA)
Alejandro Díaz (Boston, MA, USA)
José Jardim (San Pablo, Brasil)
Ignacio Martín Loeches (Dublin, Irlanda)
María Montes de Oca (Caracas, Venezuela)
Michael Nierderman (Nueva York, NY, USA)
Fernando Pálizas (CABA, Argentina)
Andrés Palomar (CDMX, México)
Vicente Plaza (Barcelona, España)
Julio Ramírez (Louisville, KY, USA)
Marcos Restrepo (San Antonio, TX, USA)
Moisés Selman (CDMX, México)
Antoni Torres (Barcelona, España)
Carlos Torres (Bogotá, Colombia)
Tobias Welte (Hannover, Alemania)
Mauro Zamboni (Río de Janeiro, Brasil)

DEPARTAMENTOS CIENTÍFICOS

Asma | Circulación pulmonar | Cirugía torácica
Cuidado Respiratorio | Endoscopia
Enfermedades Infecciosas | Enfermedades Intersticiales
EPOC | Fisiopatología | Imágenes
Medicina crítica | Oncología torácica | Pediatría
Sueño | Tabaquismo | Trasplante pulmonar
Tuberculosis

ARTÍCULOS ORIGINALES

Hallazgos en tomografía de tórax en el seguimiento a 4, 8 y 12 meses después de una neumonía grave por COVID-19

Chest Tomography Findings in Follow-Up at 4, 8 and 12 Months after Severe COVID-19 Pneumonia

Jorge Oswaldo Pola-Zambrano, Lizeth Estefanía Escobar-Sibaja, Carlos Arturo Palomeque-Ramos, Zyanya Lorena Tamayo-González, Karina del Rocío Cancino-Velázquez, Fernando Carlos Guillén-Ortega

Hipoxemia y el riesgo de hipertensión arterial en apnea obstructiva del sueño

Hypoxemia and the Hypertension Risk in Obstructive Sleep Apnea

Eduardo Borsini, Magali Blanco, Miguel Schiavone, Alejandro Salvado, Ignacio Bledel, Carlos Alberto Nigro

Evaluación de la disnea y condición clínica en pacientes sintomáticos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un programa de rehabilitación pulmonar

Assessment of Dyspnea and Clinical Condition in Symptomatic Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Laura Agredo-Giraldo, Jenifer Rodríguez-Castro, Jhonatan Betancourt-Peña

Desigualdades territoriales de la tuberculosis entre los municipios de La Habana, 2015 y 2016-2020

Territorial Inequalities of Tuberculosis between the Municipalities of Havana, 2015 and 2016-2020

Rita María Ferrán Torres, Eduardo César Piña Milán, Alexander González Díaz, Edilberto González Ochoa

Terapia de REGEN COV como base de terapia inmunomoduladora mixta en pacientes hospitalizados por neumonía por SARS-CoV-2: Serie de casos

REGEN COV Therapy as the Basis of Mixed Immunomodulatory Therapy in Patients Hospitalized for SARS-CoV-2 Pneumonia: Case Series

Natalia García, Annette García, Henry Álvarez, Osmayre Ovalle, Nicolle Peña, Katherine Calderón, Anthony Gutiérrez

REVISIÓN / REVIEW

Cánula nasal de alto flujo en pacientes críticos: una revisión narrativa

High Flow Nasal Cannula in Critically Ill Patients: a Narrative Review

Adrián Gallardo, Adrián Dévoli, Cinthia Gigliotti, Eder Zamarrón-López, Orlando R. Pérez-Nieto, Juan Martín Núñez Silveira

High Flow Nasal Cannula in Critically Ill Patients: a Narrative Review

Adrián Gallardo, Adrián Dévoli, Cinthia Gigliotti, Eder Zamarrón-López, Orlando R. Pérez-Nieto, Juan Martín Núñez Silveira

CASO CLÍNICO

Dextrocardia y herniación intratorácica del hígado. Una rara entidad

Dextrocardia and Intrathoracic Herniation of the Liver. A Rare Entity

Servio Tulio Torres Rodríguez, Danilo Herrera Cruz, Sergio Villeda Castañeda, Elka Lainfiesta Moncada, Karla Marleny Reyes Zúñiga, Lizzette Laura Barbosa

respirar

CONTENIDO

ARTÍCULOS ORIGINALES

- Hallazgos en tomografía de tórax en el seguimiento a 4, 8 y 12 meses después de una neumonía grave por COVID-19** 3
Chest Tomography Findings in Follow-Up at 4, 8 and 12 Months after Severe COVID-19 Pneumonia
Jorge Oswaldo Pola-Zambrano, Lizeth Estefanía Escobar-Sibaja, Carlos Arturo Palomeque-Ramos, Zyanya Lorena Tamayo-González, Karina del Rocío Cancino-Velázquez, Fernando Carlos Guillén-Ortega
- Hipoxemia y el riesgo de hipertensión arterial en apnea obstructiva del sueño** 9
Hypoxemia and the Hypertension Risk in Obstructive Sleep Apnea
Eduardo Borsini, Magali Blanco, Miguel Schiavone, Alejandro Salvado, Ignacio Bledel, Carlos Alberto Nigro
- Evaluación de la disnea y condición clínica en pacientes sintomáticos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un programa de rehabilitación pulmonar** 16
Assessment of Dyspnea and Clinical Condition in Symptomatic Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease
Laura Agredo-Giraldo, Jenifer Rodríguez-Castro, Jhonatan Betancourt-Peña
- Desigualdades territoriales de la tuberculosis entre los municipios de La Habana, 2015 y 2016-2020** 26
Territorial Inequalities of Tuberculosis between the Municipalities of Havana, 2015 and 2016-2020
Rita María Ferrán Torres, Eduardo César Piña Milán, Alexander González Díaz, Edilberto González Ochoa
- Terapia de REGEN COV como base de terapia inmunomoduladora mixta en pacientes hospitalizados por neumonía por SARS-CoV-2: Serie de casos** 36
REGEN COV Therapy as the Basis of Mixed Immunomodulatory Therapy in Patients Hospitalized for SARS-CoV-2 Pneumonia: Case Series
Natalia García, Annette García, Henry Álvarez, Osmayre Ovalle, Nicolle Peña, Katherine Calderón, Anthony Gutiérrez
- REVISIÓN / REVIEW**
- Cánula nasal de alto flujo en pacientes críticos: una revisión narrativa** 46
High Flow Nasal Cannula in Critically Ill Patients: a Narrative Review
Adrián Gallardo, Adrián Dévoli, Cinthia Gigliotti, Eder Zamarrón-López, Orlando R. Pérez-Nieto, Juan Martín Núñez Silveira
- High Flow Nasal Cannula in Critically Ill Patients: a Narrative Review** 60
Adrián Gallardo, Adrián Dévoli, Cinthia Gigliotti, Eder Zamarrón-López, Orlando R. Pérez-Nieto, Juan Martín Núñez Silveira
- CASO CLÍNICO**
- Dextrocardia y herniación intratorácica del hígado. Una rara entidad** 74
Dextrocardia and Intrathoracic Herniation of the Liver. A Rare Entity
Servio Tulio Torres Rodríguez, Danilo Herrera Cruz, Sergio Villeda Castañeda, Elka Lainfiesta Moncada, Karla Marleny Reyes Zúñiga, Lizzette Laura Barbosa

RECIBIDO:
30 septiembre 2022
APROBADO:
28 noviembre 2022

Hallazgos en tomografía de tórax en el seguimiento a 4, 8 y 12 meses después de una neumonía grave por COVID-19

Chest Tomography Findings in Follow-Up at 4, 8 and 12 Months after Severe COVID-19 Pneumonia

Jorge Oswaldo Pola-Zambrano¹, Lizeth Estefanía Escobar-Sibaja¹,
Carlos Arturo Palomeque-Ramos¹, Zyanya Lorena Tamayo-González¹,
Karina del Rocío Cancino-Velázquez¹, Fernando Carlos Guillén-Ortega¹

Hospital General "Dr. Belisario Domínguez" ISSSTE, Servicio de Medicina Interna, Chiapas, México.

Jorge Oswaldo Pola-Zambrano:
0000-0002-0328-2942
Lizeth Estefanía Escobar-Sibaja:
0000-0002-5152-3376
Carlos Arturo Palomeque-Ramos:
0000-0002-6189-0655
Zyanya Lorena Tamayo-González:
0000-0003-2530-0555
Karina del Rocío Cancino-Velázquez:
0000-0002-6418-406X
Fernando Carlos Guillén-Ortega:
0000-0001-5441-133X

AUTOR CORRESPONSAL:

Fernando C. Guillén Ortega, dr_fernando_guillen@hotmail.com

Resumen

Introducción: el SARS-CoV-2 causa daño multiorgánico, con predilección al epitelio respiratorio. Los estudios de imagen en tórax han sido determinantes en muchas patologías y, durante la reciente pandemia, no fue excepción. En el seguimiento con tomografía de tórax post COVID-19 en varias series, se ha observado persistencia de lesiones al egreso y a lo largo de varios meses. El objetivo del trabajo fue describir los hallazgos tomográficos en pacientes con seguimiento hasta un año post egreso hospitalario por COVID-19 moderado-grave. **Material y métodos:** estudio retrospectivo, observacional, de pacientes hospitalizados por COVID-19 moderado-grave de marzo 2020 a marzo 2022 en el hospital del ISSSTE, Chiapas-México; con prueba RT-PCR SARS-CoV-2 positiva, TC de hospitalización y de seguimiento posterior al egreso (0-4 meses; 4-8 meses; 8-12 meses). Se utilizó la terminología de la sociedad Fleischner. Además, se evaluó la extensión por lóbulo afectado (>75%, 75-50%, 50-25%, <25%). **Resultados:** Se estudiaron 27 pacientes, 74% hombres, edad promedio 56 años. El patrón tomográfico predominante al ingreso fue el mixto con 56% y extensión pulmonar >75%; vidrio despulido 30% y 11% consolidación. Al cuarto y octavo mes el patrón mixto fue el más frecuente, al doceavo mes persistía en el 33% de los pacientes y en el 30% de los casos la tomografía fue normal. Conforme pasaron los meses, la extensión del daño fue limitándose. **Conclusión:** el seguimiento con tomografía en COVID-19 moderado-grave es indiscutible. Permite identificar con precisión el patrón tomográfico en los diferentes momentos de la enfermedad, optimizar el tratamiento y disminuir las secuelas.

Palabras clave: post COVID-19, seguimiento, tomografía de tórax.

Abstract

Introduction: SARS-CoV-2 causes multiorgan damage, with a predilection to the respiratory epithelium. Chest imaging studies have been decisive in many pathologies and during the recent pandemic was no exception. In the follow-up with chest tomography post-COVID-19 in several series, persistence of lesions after discharge and over several months has been observed. The aim of this study was to describe the tomographic

findings in patients with follow-up for up to one year after hospital discharge for moderate severe COVID-19. **Materials and methods:** retrospective, observational study of patients hospitalized for moderate-severe COVID-19 from March 2020 to March 2022 at ISSSTE hospital, Chiapas-Mexico; with positive SARS-CoV-2 RT-PCR test, hospitalization CT and post-discharge follow-up (0-4 months; 4-8 months; 8-12 months). The terminology of the Fleischner company was used. In addition, the extension per affected lobe was evaluated (>75%, 75-50%, 50-25%, <25%). **Results:** 27 patients were studied, 74% men, average age 56 years. The predominant tomographic pattern at admission was mixed with 56% and lung extension >75%; glass depulption 30% and consolidation 11%. At the fourth and eighth month the mixed pattern was the most frequent, at the twelfth month it persisted in 33% of the patients and in 30% of the cases the tomography was normal. As the months passed, the extent of the damage became more limited. **Conclusion:** the follow-up with tomography in moderate-severe COVID-19 is indisputable. It allows precise identification of the tomographic pattern at different times of the disease, optimization of treatment and reduction of sequelae.

Keywords: post COVID-19, follow-up, chest tomography.

Introducción

El SARS-CoV-2 es el virus responsable de la pandemia declarada por la OMS desde marzo de 2020. Desde ese momento y hasta agosto de 2022 ha afectado a más de 500 millones de personas y cobrado poco más de 6 millones de muertes en todo el mundo; de estos, 173.697.447 casos y 2.834.163 muertes pertenecen a la región de las Américas.^{1,2} El SARS-CoV-2 provoca daño multiorgánico, con notable predilección por el epitelio respiratorio, lo que causa neumonía e insuficiencia respiratoria aguda grave.³ La tomografía de tórax (TC) ha jugado un papel crucial en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes afectados con COVID-19. Un estudio publicado en 2020 demostró que la TC tiene mayor sensibilidad en el diagnóstico de la COVID-19 que la prueba con reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (98% vs. 71%).⁴⁻⁶ En la serie de Han et al., aproximadamente el 94% de los pacientes hospitalizados tenía alteraciones en el parénquima pulmonar al alta hospitalaria.⁷ Los patrones de lesión pulmonar varían de acuerdo al tiempo de evolución de la COVID-19: el vidrio despulido (VD) en etapas tempranas y leves (97%), consolidación (30-63%) y empedrado (*crazy paving*) (70-81%) en la fase de mayor actividad viral y formas más graves de la enfermedad;⁸ mientras que, en el seguimiento con TC posterior a la infección aguda incluso a un año, se ha observado persistencia de lesiones en VD, consolidación y fibrosis hasta en un 62% de los pacientes.^{4,9} A continuación, se presenta el siguiente estudio en el que el objetivo fue describir los hallazgos tomográficos en pacientes que se recuperaron de neumonía moderada-grave por SARS-CoV-2 y que recibieron seguimiento con TC hasta un año posterior a su egreso hospitalario.

Material y métodos

Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, de pacientes que fueron hospitalizados por COVID-19 moderado-grave de marzo 2020 a marzo 2022 en el área de COVID-19 del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) en Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, México. Se incluyeron pacientes con prueba RT-PCR para SARS-CoV-2 positiva, TC de hospitalización y TC de seguimiento dentro del primer año posterior al egreso hospitalario (TC dentro de los 0-4 meses, 4-8 meses y más de 8-12 meses post COVID-19). Los hallazgos fueron descritos utilizando como referencia la terminología de la sociedad Fleischner.¹⁰ Se definieron los 6 patrones radiológicos principales de afectación pulmonar (opacidades en vidrio deslustrado, opacidades en vidrio deslustrado con áreas de consolidación, consolidación, patrón en empedrado, patrón reticular y líneas subpleurales). Asimismo, se evaluó la extensión para ca-

da lóbulo afectado (>75%, 75-50%, 50-25% y <25%). Para la recolección de los datos se utilizó el programa Excel. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Institucional para su realización.

Resultados

Se estudiaron 27 pacientes, 74% hombres, la edad promedio fue de 56 años. El 89% requirió apoyo con ventilación mecánica no invasiva y el 7% invasiva. Seis pacientes presentaron alguna superinfección concomitante (4 del tracto urinario, 1 neumonía asociada a ventilación mecánica y 1 neumonía hospitalaria). La estancia hospitalaria promedio fue de 13 días. El patrón tomográfico predominante durante todo el estudio fue el mixto. Al ingreso hospitalario, el 56% (16/27) presentaba daño con extensión pulmonar >75%, pero además se encontró vidrio deslustrado en 8 (30%) casos y consolidación en 3 (11%). En la TC de seguimiento realizada entre el cuarto y octavo mes posterior al alta, el patrón mixto seguía siendo el más frecuente y al doceavo persistía en 9 (33%) de los pacientes, mientras que en 8 (30%) la tomografía se normalizó, en 6 (33%) había VD y en 3 (11%) fibrosis pulmonar (**tabla 1 y figura 1**). Con relación a la extensión del daño, se encontró que conforme pasaron los meses, esta fue disminuyendo de manera gradual en todos los patrones (**figura 2**).

Tabla 1.

Hallazgos tomográficos durante el seguimiento a 12 meses.

Patrón tomográfico	Basal	4-8 meses	9-12 meses
Vidrio deslustrado	8	7	6
Consolidación	3	2	1
Mixto	16	12	9
Normal	0	0	8
Fibrosis	-	-	3

Figura 1.

Evolución de lesiones tomográficas a un año de seguimiento.

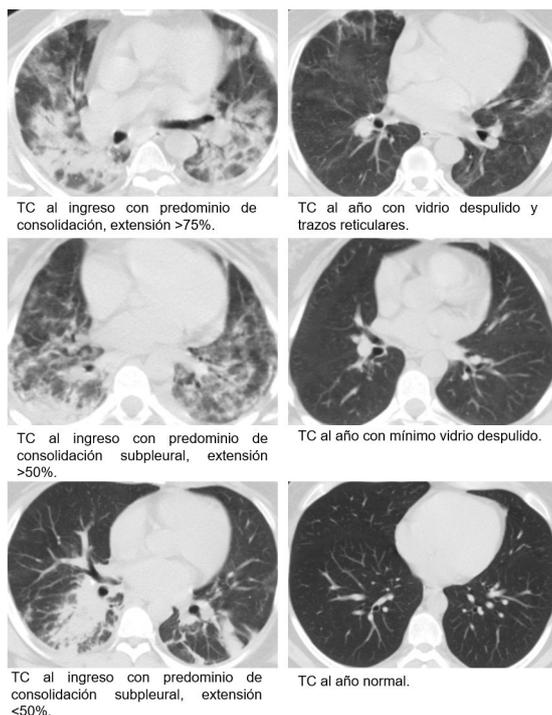


Figura 2.

Extensión de daño pulmonar durante el seguimiento a 12 meses.

Extensión del daño	Basal	4-8 Meses	9-12 Meses
>75%	10 	8 	6 
75-50%	10 	7 	5 
50-25%	6 	5 	8 
<25%	1 	1 	8 

Discusión

Una cantidad importante de pacientes que tuvieron COVID-19 presentan afección multisistémica (neuropsiquiátricas, oculares, cardíacas, gastrointestinales, renales, pulmonares, entre otras) posterior al alta hospitalaria. Las secuelas pulmonares son una complicación muy común, en especial en aquellos pacientes que padecieron COVID-19 moderado-grave, caracterizado por engrosamiento septal, VD y empedrado. Otras menos comunes incluyen bronquiectasias por tracción, disminución del volumen pulmonar y bandas fibróticas.

Estas lesiones han sido atribuidas a dos posibles causas: 1) al daño provocado por el virus mismo y, 2) factores concomitantes que se presentan durante la infección aguda, como las superinfecciones, toxicidad farmacológica y el uso de ventilación mecánica, que causan un estado pro fibrótico persistente.¹¹

Conforme ha pasado el tiempo, han comenzado a publicarse varias series en las que se documentan los hallazgos tomográficos de pacientes con COVID-19 en la fase aguda y a diferentes lapsos. En nuestra serie de casos se decidió realizar el seguimiento al año y pudimos observar patrones tomográficos similares a la gran mayoría de las series, sin embargo, los porcentajes finales de cada patrón difieren mucho en los diferentes estudios ya que en algunos trabajos predominó la fibrosis, en otros el vidrio deslustrado o la resolución completa de las lesiones. Por ejemplo, en una publicación de casos con enfermedad leve, las lesiones tomográficas fueron reversibles en 26% y 65% de los pacientes a las 2 y 4 semanas del egreso hospitalario, respectivamente.¹² En otra serie de seguimiento por TC de 21 pacientes con COVID-19 realizada en Wuhan, China, se informó que después del día 14 del inicio de la enfermedad, las lesiones mejoran gradualmente y solo se observa VD residual.¹³ Por otro lado, en los casos moderados-graves los hallazgos pueden persistir hasta en el 94% de los pacientes.^{12,14,15} En una serie de 59 pacientes con SARS-CoV-2, se encontraron opacidades reticulares/atelectasias periféricas en 88% de los pacientes y opacidades en VD en 61% a las 8 y 12 semanas posteriores al alta hospitalaria.¹¹ En otro estudio de seguimiento a dos meses en 12 pacientes que fueron hospitalizados por COVID-19, se observó persistencia de lesiones del tipo VD en resolución y consolidación en 83,3%, pero también hubo bronquiectasias por tracción, múltiples nódulos y cambios difusos.¹⁶ En un análisis de 29 pacientes con COVID-19 a quienes se les dio seguimiento a 8,8 meses, 27 presentaron anomalías tomográficas, 14 (48,3%) fueron clasificados como leves, 8 (27,6%) moderados, 5 (17,2%) severos, y 2 (6,9%) eran normales. Los hallazgos incluyeron vidrio deslustrado (86,2%), engrosamiento septal (62,1%), atrapamiento aéreo (51,7%), bandas

parenquimatosas (55,2%), bronquiectasias (41,4%), ectasia vascular periférica (34,5%), líneas subpleurales (34,5%), reducción volumétrica (13,8%), signos de bronquiolitis (10,3%), empedrado (10,3%), signos de hipertensión arterial periférica (10,3%), enfisema (6,9%) y consolidación sugestiva de neumonía organizada (6,9%).¹⁷ En Irán, siguieron a 52 pacientes a los 3 meses de haber sido hospitalizados, el 57,7% de los pacientes presentaron resolución completa de las lesiones pulmonares, en 42,3% se observaron lesiones residuales (54,5% VD; 31,8% patrón mixto; 13,7% bandas parenquimatosas únicas).¹⁸ Huang et al. realizaron seguimiento de 57 pacientes a los 30 días post egreso hospitalario, de los cuales 31 (54,3%) tuvieron anomalías por TC, la mayoría por patrón en VD atenuado, 4 (7%) presentaron fibrosis.¹⁹

La gran heterogeneidad de los diferentes trabajos, incluido el nuestro, puede ser resultado del momento de ingreso al hospital. Se ha documentado que en los primeros días el patrón inicial será VD, el cual puede tener el mejor pronóstico cuando se atiende de manera temprana, situación contraria a los patrones mixtos o de consolidación, que traducen ingresos al hospital de manera tardía, lo que puede resultar en una resolución incompleta o progresión a fibrosis.

Conclusión

La tomografía de tórax como herramienta de diagnóstico y seguimiento a lo largo del tiempo es uno de los estudios imprescindibles en la valoración de los pacientes que padecieron COVID-19. Así ha quedado ejemplificado en varias cohortes publicadas en los últimos dos años, incluida la nuestra, donde se ha observado persistencia de lesiones pulmonares que van desde el vidrio despulido hasta la fibrosis pulmonar, esto se traduce en síntomas respiratorios, principalmente tos, disnea, dolor torácico, además de secuelas en otros órganos.

Financiamiento. Los autores declaran no haber contado con ningún tipo de financiamiento para el presente artículo.

Conflicto de intereses. Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

Contribuciones de los autores: LEES: metodología, recolectora de datos, análisis, escritora del manuscrito original, revisora y editora; FGO: idea original, metodología, análisis, revisora y editora; JPZ, CP-R, ZTG, KCV: revisores.

Los Editores en Jefe, Dr. Carlos Luna y Dr. Francisco Arancibia, realizaron el seguimiento del proceso de revisión y aprobaron este artículo.

Referencias

1. Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud. Informes de situación de la COVID-19 [Internet]. [Consultado 19 ago 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/informes-situacion-covid-19>
2. Google Noticias. Coronavirus (COVID-19). [Internet]. [Consultado 19 ago 2022]. Disponible en: <https://news.google.com/covid19/map?hl=es-419&gl=US&ceid=US%3Aes-419>
3. Alcázar-Navarrete B, Molina París J, Martín Sánchez FJ. Seguimiento del paciente con enfermedad respiratoria en la era post-COVID-19: ¿estamos preparados? Arch Bronconeumol 2020;56(10):685-6. Doi: 10.1016/j.arbres.2020.05.003
4. Fang Y, Zhang H, Xie J et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. Radiology 2020;296(2):E115-7. Doi: 10.1148/radiol.2020200432
5. Soriano Aguadero I, Ezponda Casajús A, Mendoza Ferradas F et al. Hallazgos en la tomografía computarizada de tórax en las fases evolutivas de la infección por SARS-CoV-2. Radiologia 2021;63(3):218-27. Doi: 10.1016/j.rx.2021.02.004

6. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology* 2020;296(2):E41–5. Doi: 10.1148/radiol.2020200343
7. Han X, Fan Y, Alwalid O et al. Six-month Follow-up Chest CT Findings after Severe COVID-19 Pneumonia. *Radiology* 2021;299(1):E177–86. Doi: [10.1148/radiol.2021203153](https://doi.org/10.1148/radiol.2021203153)
8. Collado-Chagoya R, Hernández-Chavero H, Ordinola Navarro A et al. Hallazgos tomográficos entre sobrevivientes y no-sobrevivientes con COVID-19 y utilidad clínica de una puntuación de tomografía torácica. *Radiología* 2022;64(1):11–6. Doi: 10.1016/j.rx.2021.09.010
9. Chen Y, Ding C, Yu L et al. One-year follow-up of chest CT findings in patients after SARS-CoV-2 infection. *BMC Med* 2021;19(1):191. Doi: 10.1186/s12916-021-02056-8
10. Fleischner Society. Glosario radiológico de tórax. *Radiology* 2008;246(3):1–35.
11. Alarcón-Rodríguez J, Fernández-Velilla M, Ureña-Vacas A et al. Manejo y seguimiento radiológico del paciente post-COVID-19. *Radiología* 2021;63(3):258–69. Doi: 10.1016/j.rx.2021.02.003
12. Muñoz-Núñez CF, Calvillo-Batlles P, Zaldívar Olmeda E, Belloch Ripollés V, Martí-Bonmatí L. Radiological evaluation of pulmonary sequelae in COVID-19. *An RANM* 2020;137(03):298–304. Doi: [10.32440/ar.2020.137.03.doc01](https://doi.org/10.32440/ar.2020.137.03.doc01)
13. Pan F, Ye T, Sun P et al. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *Radiology* 2020;295(3):715–21. Doi: [10.1148/radiol.2020200370](https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370)
14. Zhao YM, Shang YM, Song WB et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine* 2020;25:100463. Doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100463
15. Chérrez-Ojeda I, Gochicoa-Rangel L, Salles-Rojas A, Mautong H. Seguimiento de los pacientes después de neumonía por COVID-19. *Secuelas pulmonares. Rev Alerg México* 2021;67(4). Doi: 10.29262/ram.v67i4.847
16. Fang Y, Zhou J, Ding X, Ling G, Yu S. Pulmonary fibrosis in critical ill patients recovered from COVID-19 pneumonia: Preliminary experience. *Am J Emerg Med* 2020;38(10):2134–8. Doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.120
17. Mogami R, Araújo Filho RC, Cobo Chantong CG et al. The Importance of Radiological Patterns and Small Airway Disease in Long-Term Follow-Up of Postacute COVID-19: A Preliminary Study. *Costa ALF, editor. Radiol Res Pract* 2022;2022:1–8. Doi: 10.1155/2022/7919033
18. Tabatabaei SMH, Rajebi H, Moghaddas F, Ghasemiadl M, Talari H. Chest CT in COVID-19 pneumonia: what are the findings in mid-term follow-up? *Emerg Radiol* 2020;27(6):711–9. Doi: 10.1007/s10140-020-01869-z
19. Huang C, Huang L, Wang Y et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet* 2021;397(10270):220–32. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8

RECIBIDO:
3 octubre 2022
APROBADO:
9 enero 2023

Hipoxemia y el riesgo de hipertensión arterial en apnea obstructiva del sueño

Hypoxemia and the Hypertension Risk in Obstructive Sleep Apnea

Eduardo Borsini
0000-0003-2930-6022
Blanco Magalí
0000-0002-7405-7961
Schivavone Miguel
0000-0002-4494-7576
Alejandro Salvado
0000-0002-5967-3598
Ignacio Bledel
0000-0001-9823-8989
Carlos Nigro
0000-0001-9011-3428

Eduardo Borsini¹, Magali Blanco¹, Miguel Schivavone², Alejandro Salvado¹
Ignacio Bledel³, Carlos Alberto Nigro³

1. Hospital Británico, Servicio de Neumonología. Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
2. Hospital Británico, Servicio de Cardiología. Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
3. Hospital Alemán, Servicio de Neumonología. Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

AUTOR CORRESPONSAL:

Eduardo Borsini, borsinieduardo@yahoo.com.ar

Resumen

Introducción: hay poca información sobre el rol de la hipoxemia como factor de riesgo de hipertensión arterial (HTA) en pacientes con apnea obstructiva del sueño. El objetivo de este estudio fue evaluar la hipoxemia como factor de riesgo independiente de HTA en un modelo de trabajo basado en pacientes reales examinados en una unidad de sueño. **Métodos:** estudio retrospectivo. Modelo predictivo mediante regresión logística múltiple para establecer la relación entre HTA y edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), índice de apneas e hipopneas por hora de registro (IAH) y tiempo de saturación de oxígeno debajo de 90% (T90 > 3%). **Resultados:** incluimos 3854 pacientes (edad mediana 55 años), predominio varones (61.5%). Según el modelo, las variables asociadas con HTA fueron: edad (OR 3.27 – 3.29, IC95% 2.83 – 3.80, $p < 0.0001$), sexo masculino (OR 1.35, IC95% 1.17 – 1.56, $p < 0.001$), obesidad (OR 1.83, IC95% 1.59 – 2.11, $p < 0.0001$), IAH ≥ 15 eventos por hora (OR 1.22, IC95% 1.05 – 1.43, $p < 0.01$) y T90 $\geq 3\%$ (OR 1.56 – 1.57, IC95% 1.32 – 1.84, $p < 0.0001$). **Conclusiones:** en una población clínica con sospecha de apnea obstructiva del sueño, la hipoxemia (T90 $\geq 3\%$) se asoció con hipertensión arterial.

Palabras clave: hipertensión arterial, apneas del sueño, hipoxemia, factores de riesgo.

Abstract

Introduction: there is limited information about the role of hypoxemia degree as a risk factor for hypertension (HTN) in patients with obstructive sleep apnea (OSA). The objective of this study is to assess hypoxemia as an independent risk factor for HTN in a work model based on real-life patients examined at sleep unit. **Methods:** this retrospective study consisted of a predictive model using multiple logistic regression to establish the relationship between HTN and age, sex, body mass index (BMI), apnea/hypopnea index (AHI) and time below $SO_2 \leq 90\%$ (T90 $\geq 3\%$). **Results:** we included 3.854 patients (median age: 55 years), mostly men (61.5%). According to the model, the variables that were significantly associated with HTN were: age (OR: 3.27–3.29, CI95% 2.83 – 3.80, $p < 0.0001$), male sex (OR 1.35, CI95% 1.17 – 1.56, $p < 0.001$), Obesity (OR 1.83, CI95% 1.59 – 2.11, $p < 0.0001$), AHI > 15 events per hour (OR 1.22, CI95% 1.05 – 1.43, $p < 0.01$)

and T90 \geq 3% (OR 1.56 – 1.57, CI95% 1.32 – 1.84, $p < 0.0001$). **Conclusion:** in a clinical population of subjects suspected of OSA, nocturnal hypoxemia measure as T90 \geq 3% was associated with HTN.

Keywords: hypertension, obstructive sleep apnea, hypoxia, risk factors.

Introducción

El índice de apnea/hipopnea (IAH) o número de apneas e hipopneas por hora de sueño en eventos por hora (ev/h) es un indicador que tradicionalmente se utiliza para definir el límite de la normalidad y clasificar la severidad de la apnea obstructiva del sueño (AOS).¹

El IAH mide la frecuencia en que aparecen los eventos respiratorios a lo largo de la noche y también el grado de fragmentación del sueño, ya que la finalización de las apneas/hipopneas se acompaña frecuentemente (aunque no invariablemente) de una reacción de despertar electroencefalográfica.² El IAH nos da información indirecta sobre hipoxemia porque los eventos respiratorios usualmente se acompañan de caídas de la saturación de oxígeno (SO₂) de variable magnitud.³ Sin embargo, un parámetro utilizado para evaluar hipoxemia nocturna es el porcentaje del tiempo por debajo de una SO₂ menor o igual al 90% (T90), ya que una SO₂ de 90% se corresponde a nivel del mar con una presión parcial de oxígeno arterial aproximada de 60 mm Hg según la curva de disociación de la hemoglobina.⁴ La correlación entre IAH y T90 es moderada ($r = 0,6 - 0,7$) dado que no todas las apneas/hipopneas se acompañan con caídas de la SO₂ a 90%.⁵

La AOS ha sido establecida como factor de riesgo para hipertensión arterial (HTA) en estudios poblacionales.^{7,8} Los mecanismos subyacentes estarían vinculados a un aumento de la actividad simpática secundaria a los ciclos de hipoxia/hipercapnia, el aumento de la presión intratorácica y los microdespertares asociados a la terminación de las apneas/hipopneas que, junto con una biodisponibilidad reducida del óxido nítrico, favorecerían la elevación de la presión arterial.⁹⁻¹¹

Estudios en animales y humanos han mostrado que la hipoxemia intermitente puede precipitar el desarrollo de hipertensión arterial.¹²⁻¹⁹ A pesar de estas observaciones, el rol de la hipoxemia como factor de riesgo de HTA en sujetos con AOS ha sido poco jerarquizado.^{8, 20}

Nosotros hipotetizamos que el T90 podría asociarse a HTA en la AOS. Así, el objetivo de la presente investigación fue evaluar la hipoxemia como un factor riesgo independiente asociado a hipertensión arterial en un modelo de trabajo con pacientes de la vida real estudiados en una unidad de sueño.

Materiales y métodos

Diseño del estudio

Estudio retrospectivo sobre una base de datos de recolección sistemática entre 2011 y 2019 de la unidad de sueño del Hospital Británico de Buenos Aires. La presente investigación fue aprobada por el comité de ética institucional de acuerdo a los principios éticos de la declaración de Helsinki y sus modificaciones sucesivas (protocolo número: #1242).

Población de estudio

Se incluyeron adultos consecutivos que realizaron una poligrafía respiratoria (PR) en el domicilio, por sospecha de AOS, y completaron las versiones en castellano del cuestionario STOP-BANG (SBQ) y la escala de somnolencia de Epworth (ESS).

Fueron excluidos los trazados con un tiempo total de registro válido menor a 4 horas y los pacientes que no completaron el SBQ o que requirieron oxígeno o tratamiento con ventilación no invasiva.

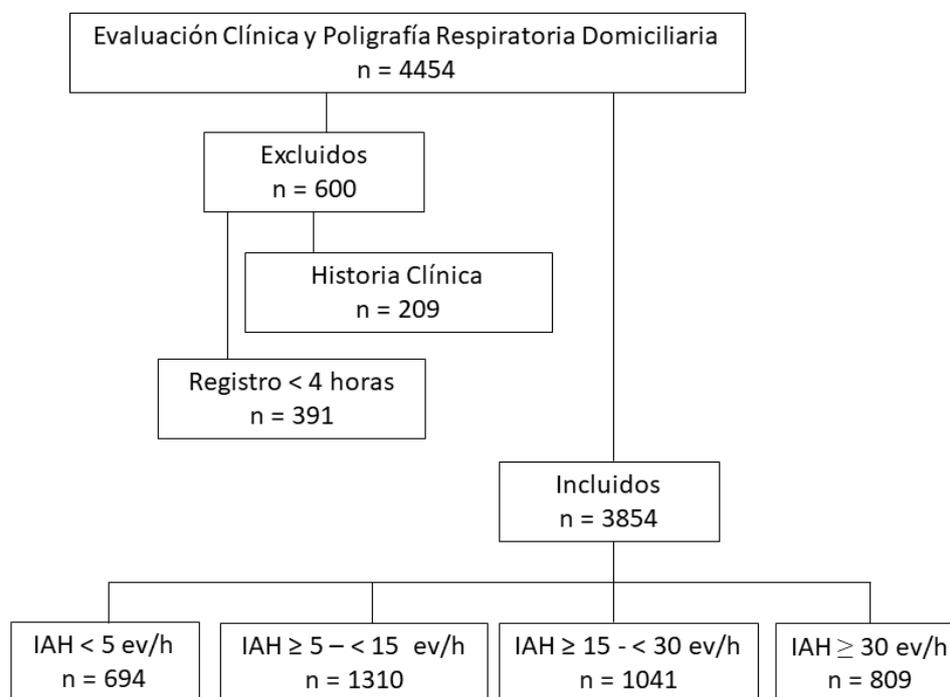
El diagnóstico de hipertensión se consideró cuando este antecedente estuvo constatado en

la historia clínica o el paciente estaba recibiendo tratamiento con fármacos antihipertensivos. Se consideró sobrepeso a un IMC ≥ 25 y < 30 kg/m² y obesidad a un IMC ≥ 30 kg/m².

En la figura 1 se observa el diagrama de flujo de selección de los pacientes.

Figura 1.

Diagrama de selección de los pacientes.



Mediciones con poligrafía respiratoria

Los registros fueron obtenidos mediante la técnica de auto colocación en domicilio del dispositivo ApneaLink Plus (AL-P) ResMed™ Australia. Este es un polígrafo de nivel III que mide flujo aéreo y ronquidos por presión nasal, esfuerzo respiratorio mediante banda toracoabdominal y oximetría de pulso a través de un sensor tipo dedal.²²

Análisis de las señales y definiciones

Las señales fueron analizadas de forma automática, con corrección manual posterior por médicos entrenados, siguiendo criterios internacionales.²³

AOS fue definida como un IAH (número de apneas e hipopneas por hora de registro válido) ≥ 5 ev/h. La AOS fue clasificada como moderada a severa cuando el IAH fue ≥ 15 ev/h.¹ El software del AL-P (versión 10.2) calculó el T90 en porcentaje y el número de desaturaciones de oxígeno $\geq 3\%$ (IDO) sobre el tiempo de registro válido luego de la edición manual secuencial libre de artificios.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva sobre las variables de estudio para determinar su distribución. Los valores fueron reportados como la mediana y el rango intercuartílico. Se usó la prueba del chi cuadrado para comparar proporciones. La correlación entre IDO e IAH fue determinada por el coeficiente de Spearman. Se usó análisis regresión logística múltiple para establecer la relación entre HTA (variable dependiente) y edad, sexo, IMC, IAH y T90 (variables independientes). El IDO no fue incluido como variable predictora debido a la presencia de colinealidad con el IAH (r de Spearman = 0.96).

Las variables predictoras continuas (edad, IMC, IAH y T90) fueron ingresadas como datos dicotómicos a los distintos modelos generados. Para esto, se ejecutó un análisis ROC para establecer el punto de corte que mejor discrimina pacientes con y sin HTA. También, se usaron puntos de corte tradicionales del IAH (≥ 10 y ≥ 15 ev/h) en los modelos predictivos.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.01$.

Los cálculos estadísticos se hicieron con el programa comercialmente disponible (MedCalc Statistical Software-MedCalc Software Ltd., V 20, Belgium; <https://www.medcalc.org> 2021).

Resultados

Se incluyeron 3854 pacientes. La edad mediana fue de 55 años con predominio de varones (61,5% vs. 38,5%, $p < 0.001$). Las prevalencias de obesidad e hipertensión arterial fueron 57% y 52,3%, respectivamente. El 48% de la muestra de estudio tuvo AOS moderada a severa. El 29% de los pacientes comunicaron somnolencia diurna excesiva (ESS > 10 puntos). Ver tabla 1.

Tabla 1.

Características de la población de estudio.

n = 3854 pacientes	
Edad (años)*	55 (44 – 65)
Mujeres	38.5%
IMC (kg/m ²) *	31 (27 – 36)
Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m ²)	57%
Epworth*	7 (4 – 11)
Epworth > 10	29%
Hipertensión arterial	52.3%
- Tiempo total registro válido*	396 (345 – 450)
- IAH*	14 (6 – 26)
- IAH < 5	18%
- IAH $\geq 5 - < 15$	34%
- IAH $\geq 15 - < 30$	27%
- IAH ≥ 30	21%
T90 (%) *	7 (1 – 24)
IDO	14.7 (7 – 27)

*Datos expresados como la mediana (rango intercuartílico). IMC: índice masa corporal; IAH: índice apnea-hipopnea. T90 (%): Porcentaje del tiempo total de registro con una $SO_2 \leq a 90\%$. IDO: índice de desaturaciones de $O_2 \geq 3\%$

El área debajo de la curva ROC (AUC-ROC) con mejor desempeño para discriminar pacientes con y sin HTA permitió dicotomizar las variables de la siguiente manera: edad ≥ 52 años, IMC ≥ 30 kg/m², IAH ≥ 15 ev/h y T90 $\geq 3\%$.

La tabla 2 muestra los resultados de los modelos de predicción de HTA (Modelos 1 y 2) sin incluir el T90. La edad (OR 3,54 – 3,59, CI95% 3,07 – 4,13, $p < 0.0001$), el sexo masculino (OR 1,37 – 1,38, CI95% 1,19 – 1,59, $p < 0.0001$), el IMC (OR 1,95, CI95% 1,69 – 2,25, $p < 0.0001$) y el IAH (OR 1,44, CI95% 1,24 – 1,67, $p < 0.0001$) fueron predictores de HTA.

Tabla 2.

Modelos predictivos de hipertensión arterial sin incluir el T90.

Variable	Coefficiente	OR	IC95%	p
Modelo 1				
Edad (≥ 52)	1.26	3.54	3.07 – 4.07	< 0.0001
Sexo	0.32	1.38	1.20 – 1.59	< 0.0001
IMC (≥ 30)	0.67	1.95	1.69 – 2.24	< 0.0001
IAH (≥ 10)	0.36	1.44	1.24 – 1.67	< 0.0001
Modelo 2				
Edad (≥ 52)	1.28	3.59	3.12 – 4.13	< 0.0001
Sexo	0.32	1.37	1.19 – 1.59	< 0.0001
IMC (≥ 30)	0.69	1.95	1.70 – 2.25	< 0.0001
IAH (≥ 15)	0.36	1.44	1.25 – 1.66	< 0.0001

OR: Odds Ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%. T90: porcentaje del tiempo total de registro por debajo de una SO_2 menor o igual al 90%.

En la tabla 3 se presentan los resultados de la regresión logística múltiple que incluyeron el IAH y el T90 ($> 3\%$). Las variables que estuvieron asociadas significativamente con HTA en los modelos cuando se incorporó la hipoxia fueron: edad (OR 3,27 – 3,29, IC95% 2,83 – 3,80, $p < 0.0001$), sexo masculino (OR 1,35, IC95% 1,17 – 1,56, $p < 0.001$), obesidad (OR 1.83, IC95% 1.59 – 2.11, $p < 0.0001$), IAH ≥ 15 eventos por hora (OR 1,22, IC95% 1,05 – 1,43, $p < 0.01$) y T90 $> 3\%$ (OR 1,56 – 1,57, IC95% 1,32 – 1,84, $p < 0.0001$).

Tabla 3.

Modelos predictivos de hipertensión arterial incluyendo el T90% (umbral de desaturación $\geq 3\%$ del tiempo total de registro).

Variable	Coefficiente	OR	IC95%	p
Modelo 1				
Edad (≥ 52)	1.18	3.27	2.83 – 3.77	< 0.0001
Sexo	0.30	1.35	1.17 – 1.56	< 0.0001
IMC (≥ 30)	0.60	1.83	1.59 – 2.11	< 0.0001
IAH (≥ 10)	0.19	1.21	1.03 – 1.42	0.0205
T90% (≥ 3)	0.45	1.57	1.33 – 1.84	< 0.0001
Modelo 2				
Edad (≥ 52)	1.19	3.29	2.85 – 3.80	< 0.0001
Sexo	0.30	1.35	1.17 – 1.56	0.0001
IMC (≥ 30)	0.60	1.83	1.59 – 2.11	< 0.0001
IAH (≥ 15)	0.20	1.22	1.05 – 1.43	0.0112
T90% (≥ 3)	0.44	1.56	1.32 – 1.83	< 0.0001

OR: Odds Ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%. T90%: porcentaje del tiempo total de registro por debajo de una SO_2 menor o igual al 90%.

Discusión

El principal hallazgo de este estudio fue que la hipoxemia nocturna definida como un T90 $\geq 3\%$ estuvo asociada de manera independiente al desarrollo de HTA en pacientes con AOS. Este ha-

llazgo jerarquiza el valor de la hipoxemia nocturna como factor de riesgo independiente de HTA en pacientes con apneas del sueño que representan el colectivo que es asistido en una unidad de sueño.

Esta observación fue consistente ya que luego de ajustar por otras covariables (edad, sexo, IMC, IAH), se pudo reproducir en modelos que usaron dos umbrales en el IAH para definir severidad de la AOS. También, el IAH mostró asociación significativa con HTA, pero tuvo una contribución menor que el T90 para predecir HTA (IAH: OR 1,22 ± 0,011 vs. T90: OR 1,56 ± 0,015, $p < 0.0001$).

Nuestras observaciones están en línea con modelos experimentales que han establecido el rol de la hipoxemia como mecanismos de HTA en la AOS.¹²⁻¹⁹ Los estudios que analizaron la relación entre HTA y AOS en poblaciones clínicas han usado en sus modelos de regresión múltiple al IAH como variable explicativa independiente, en tanto que la hipoxemia durante el sueño no ha sido generalmente tenida en cuenta.

Dos grandes estudios han documentado que un IAH ≥ 30 y un T90 $\geq 12\%$,⁸ o los cuartiles 3 y 4 del índice de desaturaciones $\geq 4\%$ (IDO4),²⁰ estuvieron asociados en forma independiente con HTA (T90 ≥ 12 : OR 1,46, CI95% 1,12 – 1,88; IDO4: OR 2,01, CI95% 1,6- 2,5). Estos resultados sugieren que los ciclos de hipoxemia y reoxigenación, y la reacción de despertar contribuirían al desarrollo de HTA.²⁰⁻²⁵ El protagonismo de cada vía fisiopatogénica (endotipo), su expresión clínica (fenotipo) y su relación con la HTA podría depender de condiciones propias de cada individuo.²⁶

Otras investigaciones han demostrado una relación significativa entre un T90 $> 2,7\%$ y mortalidad en hombres menores de 70 años (HR 1,8, IC95% 1,3 – 2,5)²⁷ o entre SO_2 media nocturna y riesgo de enfermedad coronaria (RR 1,1 IC95% 1,02 – 1,22)²⁸ o accidente cerebrovascular (HR 1,78, IC95% 1,01 – 3,15).²⁹

En nuestro modelo de regresión múltiple, un valor de T90 $\geq 3\%$ tuvo un menor peso para predecir HTA respecto a la edad y el IMC, aunque la mayor proporción de sujetos con AOS de grado leve (34%) podría haber influido en esta observación. En línea con este hallazgo, un reciente documento sugiere la utilización combinada del IAH e indicadores de hipoxemia (T90), junto a variables clínicas para la evaluación del riesgo futuro y como guía de las decisiones terapéuticas en AOS.³⁰

Este estudio tuvo varias limitaciones. Primero, dado el diseño retrospectivo, no se tuvieron en cuenta otros factores de riesgo de HTA (alcoholismo, tabaquismo, sedentarismo, etc.) que podrían haber modificado los resultados. Segundo, nuestro enfoque utilizó el antecedente de HTA registrado en la historia clínica cuando los pacientes ambulatorios fueron evaluados en la unidad de sueño, el dato fue categórico sin detalles tales como: comportamiento temporal (diurno o nocturno) o severidad (necesidad de múltiples fármacos), que podrían modificar el valor predictivo de la hipoxemia. Tercero, la asociación entre hipoxemia e HTA no indica causalidad. Para demostrar esto es necesario hacer estudios con seguimiento en el tiempo para evaluar todas las variables que potencialmente se relacionan con HTA incidente. Finalmente, el umbral del T90 como predictor de HTA aquí presentado solo tiene validez para registros adquiridos a una altitud cercana al nivel del mar.

Conclusiones

La hipoxemia nocturna determinada por un T90 $\geq 3\%$ fue un factor de riesgo independiente asociado a hipertensión arterial, en una población clínica de pacientes con sospecha de apneas del sueño. Esta observación enfatiza la necesidad de extender las investigaciones en este campo del conocimiento.

Financiamiento: los autores declaran que el trabajo no tuvo financiamiento.

Conflictos de interés: EB es accionista de la empresa Totalsleep, Empresa Equipamien-

to Médico, ha dado charlas sobre el tema del manuscrito en congresos o simposios de la especialidad. Los otros autores no tienen conflictos de intereses relacionados con el tema de este manuscrito.

Contribuciones de los autores: Todos los autores contribuyeron a la concepción y el diseño del estudio. EB, MB: interpretación de los estudios de sueño. EB, MB, MS, AS, IB: preparación del material y recolección de datos. EB, CN: análisis estadístico. EB, CN: primer borrador. Todos los autores comentaron y discutieron las versiones anteriores del manuscrito. Todos los autores aprobaron el manuscrito final.

El Editor Adjunto, Dr. Rogelio Pérez Padilla, realizó el seguimiento del proceso de revisión y los Editores en Jefe, Dr. Carlos Luna y Dr. Francisco Arancibia, realizaron la aprobación final.

Referencias

- Nogueira F, Nigro C, Cambursano H, Borsini E, Silio J, Avila J. Practical guidelines for the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Medicina (Buenos Aires)* 2013; 73: 349-362.
- Berry RB, Gleeson K. Respiratory arousal from sleep: mechanisms and significance. *Sleep* 1997; 20:654-675. Doi: 10.1093/sleep/20.8.654.
- Peppard PE, Ward NR, Morrell MJ. The impact of obesity on oxygen desaturation during sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:788-793. Doi: 10.1164/rccm.200905-0773OC.
- Asakura T. Automated method for determination of oxygen equilibrium curves of red cell suspensions under controlled buffer conditions and its clinical applications. *Celt Care Med* 1979; 7:391-395. Doi: 10.1097/00003246-197909000-00008.
- Fessi R, Zaibi H, Zayen K et al. La désaturation nocturne au cours du syndrome d'apnée du sommeil: corrélation avec la sévérité de la maladie. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* 2020; 12:258. Doi: 10.1016/j.rmra.2019.11.581
- Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud JB. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342:1378-1384. Doi: 10.1056/NEJM200005113421901.
- Nieto FJ, Young TB, Lind BK et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study. JAMA* 2000; 283: 1829-1836. Doi: 10.1001/jama.283.14.1829.
- Woodrow Weiss J, Tamisier R, Yuzhen Liu. Sympathoexcitation and arterial hypertension associated with obstructive sleep apnea and cyclic intermittent hypoxia. *J appl physiol* 2015; 119:1449-1454. Doi: 10.1152/jappphysiol.00315.2015.
- Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome—an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003; 7:35-51. Doi: 10.1053/smr.2002.0261.
- Dopp JM, Reichmuth KJ, Morgan BJ. Obstructive sleep apnea and hypertension: mechanisms, evaluation, and management. *Curr Hypertens Rep* 2007; 9:529-34. Doi: 10.1007/s11906-007-0095-2.
- Brooks D, Horner RL, Kozar LF. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J. Clin Invest* 1997; 99:106-109. Doi: 10.1172/JCI119120.
- Brooks D, Horner RL, Kimoff RJ, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Effect of obstructive sleep apnea versus sleep fragmentation on responses to airway occlusion. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1609-1617. Doi: 10.1172/JCI119120.
- Iwase N, Kikuchi Y, Hida W et al. Effects of repetitive airway obstruction on O2 saturation and systemic and pulmonary arterial pressure in anesthetized dogs. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:1402-1410. Doi: 10.1164/ajrccm/146.6.1402.
- O'Donnell CP, Ayuse T, King ED, Schwartz AR, Smith PL, Robotham JL. Airway obstruction during sleep increases blood pressure without arousal. *J Appl Physiol* 1996; 80:773-781. Doi: 10.1152/jappl.1996.80.3.773.
- Fletcher EC, Lesske J, Qian W, Miller CC 3rd, Unger T. Repetitive, episodic hypoxia causes diurnal elevation of blood pressure in rats. *Hypertension* 1992; 19:555-61. Doi: 10.1161/01.hyp.19.6.555.
- Tamisier R, Pépin JL, Rémy J, Baguet JP, Taylor JA, Weiss JW, Lévy P. 14 nights of intermittent hypoxia elevate daytime blood pressure and sympathetic activity in healthy humans. *Eur Respir J* 2011; 37:119-128. Doi: 10.1183/09031936.00204209.
- Gilmartin GS, Lynch M, Tamisier R, Weiss JW. Chronic intermittent hypoxia in humans during 28 nights results in blood pressure elevation and increased muscle sympathetic nerve activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010;299: H925–H931. Doi: 10.1152/ajpheart.00253.2009.
- Van Den Aardweg JG, Karemaker JM. Repetitive apneas induce periodic hypertension in normal subjects through hypoxia. *J Appl Physiol* 1992; 72:821-827. Doi: 10.1152/jappl.1992.72.3.821.
- Tkacova R, McNicholas WT, Javorsky M et al & European Sleep Apnoea Database study collaborators. Nocturnal intermittent hypoxia predicts prevalent hypertension in the European Sleep Apnoea Database cohort study. *The European respiratory journal* 2014; 44: 931–941. Doi: 10.1183/09031936.00225113.
- Borsini E, Maldonado L, Décima T et al. Estrategia de utilización domiciliar de la poligrafía respiratoria con instalación por el propio paciente. *Rev Arg Med Resp* 2013; 13:4-11.
- Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. *J Clin Sleep Med* 2012; 8:597–619. Doi: 10.5664/jcsm.2172.
- Davies RJ, Belt PJ, Roberts SJ, Ali NJ, Stradling JR. Arterial blood pressure responses to graded transient arousal from sleep in normal humans. *J Appl Physiol* 1993; 74:1123-1130. Doi: 10.1152/jappl.1993.74.3.1123.
- Lofaso F, Goldenberg F, d'Ortho MP, Coste A, Harf A. Arterial blood pressure response to transient arousals from NREM sleep in nonapneic snorers with sleep fragmentation. *Chest* 1998; 113:985-991. Doi: 10.1378/chest.113.4.985.
- Sforza E, Jouny C, Ibanez V. Cardiac activation during arousal in humans: further evidence for hierarchy in the arousal response. *Clin Neurophysiol* 2000; 111:1611-1619. Doi: 10.1016/s1388-2457(00)00363-1.
- Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Barbé F, Gozal D, Agustí A. Precision medicine in obstructive sleep apnoea. *Lancet Respir Med* 2019;7(5):456-64. Doi: 10.1016/S2213-2600(19)30044-X.
- Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PloS Med* 2009; 6: e1000132. Doi: 10.1371/journal.pmed.1000132.
- Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J* 2006; 28:596-602. Doi: 10.1183/09031936.06.00107805.
- Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ et al. Obstructive sleep apnea e hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:269-277. Doi: 10.1164/rccm.200911-1746OC.
- Mediano O, González Mangado N, Montserrat JM et al. Documento internacional de consenso sobre apnea obstructiva del sueño. *Arch bronconeumol (Article in press)* Doi: [10.1016/j.arbres.2021.03](https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.03).

RECIBIDO:
6 octubre 2022
APROBADO:
6 febrero 2022

Evaluación de la disnea y condición clínica en pacientes sintomáticos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un programa de rehabilitación pulmonar

Assessment of Dyspnea and Clinical Condition in Symptomatic Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Laura Agredo Giraldo
0000-0001-6960-8047
Jenifer Rodríguez-Castro
0000-0001-6259-3671
Jhonatan Betancourt-Peña
0000-0002-7292-7628

Laura Agredo-Giraldo¹, Jenifer Rodríguez-Castro¹, Jhonatan Betancourt-Peña²

1. Institución Universitaria Escuela Nacional del Deporte, Semillero de Investigación SEINCAR, Cali, Colombia.
2. Institución Universitaria Escuela Nacional del Deporte, Facultad de Salud y Rehabilitación; Universidad del Valle, Facultad de Salud, Escuela de Rehabilitación Humana, Cali, Colombia.

AUTOR CORRESPONSAL:

Laura Agredo-Giraldo, lauraagredog@gmail.com

Resumen

Introducción: los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracterizan por presentar disnea en reposo y en las actividades de la vida diaria. **Objetivo:** describir las actividades que causan mayor disnea y condición clínica de pacientes con EPOC en un programa de rehabilitación pulmonar de una clínica de Cali, Colombia. **Material y Métodos:** estudio descriptivo transversal realizado mediante un muestreo no probabilístico. Se tuvo aprobación por el comité de ética institucional. Las variables incluidas en el estudio fueron: edad, sexo, estado civil, estrato socioeconómico, lugar de residencia, aseguramiento de salud, uso de oxígeno domiciliario, visitas a urgencias y hospitalizaciones en el último año, clasificación GOLD, espirometría post broncodilatador (VEF_1 , CVF, VEF_1/CVF en porcentaje del predicho), disnea mMRC, peso, talla e índice de masa corporal (IMC), exposición al humo de leña, hábito de tabaco, situación o actividad en la que se desencadena la mayor percepción de disnea, capacidad funcional, ansiedad/depresión y calidad de vida relacionada con la salud. **Resultados:** se vincularon 59 participantes, hombres 36 (61%) con estrato socioeconómico bajo 2 (49,2%). 34 participantes (57,6%) utilizaron oxígeno domiciliario, visitas a urgencias (55,9%). Los pacientes presentaron mayor disnea en actividades como subir escaleras (20,3%) y al bañarse (16,9%). **Conclusiones:** pacientes con EPOC presentaban una edad avanzada con predominio en sexo masculino; las actividades que involucraron las extremidades inferiores y músculos posturales como subir escaleras y bañarse ocasionaron en los pacientes el mayor incremento en la disnea percibida.

Palabras clave: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, disnea, tolerancia al ejercicio, calidad de vida, actividades de la vida diaria.

Abstract



Introduction: patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are characterized by dyspnea at rest and in activities of daily living. **Objective:** to describe the activities that cause greater dyspnea and clinical condition of patients with COPD in a pulmonary rehabilitation program at a clinic in Cali, Colombia. **Material and Methods:** descriptive cross-sectional study carried out using non-probabilistic sampling. It was approved by the institutional ethics committee. The variables included in the study were: age, sex, marital status, socioeconomic status, place of residence, health insurance, home oxygen use, emergency room visits and hospitalizations in the last year, GOLD classification, post-bronchodilator spirometry (FEV_1 , FVC, FEV_1 / FVC in percentage of predicted), dyspnea mMRC, weight, height and body mass index (BMI), exposure to wood smoke, tobacco habit, situation or activity in which the greatest perception of dyspnea is triggered, functional capacity, anxiety / depression and health-related quality of life. **Results:** 59 participants were enrolled, 36 men (61%), with low socioeconomic status 2 (49,2%). 34 participants (57,6%) used home oxygen, emergency room visits (55,9%). Patients presented greater dyspnea in activities such as climbing stairs (20,3%) and when bathing (16,9%). **Conclusions:** patients with COPD had an advanced age with a predominance of males; activities involving the lower extremities and postural muscles such as stair climbing and bathing caused the greatest increase in perceived dyspnea in patients.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, dyspnea, exercise tolerance, quality of life, activities of daily living.

Introducción

Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracterizan por presentar diferentes síntomas, entre ellos, el que más los afecta es la disnea.¹ Incluso, en cualquiera de los niveles de severidad de la enfermedad, pueden evidenciar una reducción de la capacidad funcional relacionada con la presencia de disnea.² Se describen diferentes formas de medir la disnea en los pacientes con EPOC, entre las que se destacan la escala Borg modificada recomendada para utilizar durante las actividades de la vida diaria y el ejercicio;³ por otra parte, se ha descrito la escala Medical Research Council modificada (mMRC) que es una medición simple y estandarizada que determina el efecto de la disnea sobre las actividades de la vida diaria;⁴ al igual que el dominio ahogo del cuestionario de calidad de vida CRQ-SAS⁵ utilizado frecuentemente para evaluar el impacto que tienen tratamientos farmacológicos y no farmacológicos.⁶

También es conocido que para los pacientes con EPOC, la disnea es un síntoma que puede empeorar frente a situaciones o actividades, tal como lo evidencia el estudio de Vaes AW et al.⁷ que determina los efectos de un programa integral de rehabilitación pulmonar sobre la respuesta fisiológica y el desempeño de las AVD en pacientes con EPOC. Este estudio encuentra que los pacientes que presentaban una limitación al flujo aéreo moderada a severa experimentaron serios problemas en el funcionamiento diario en actividades como la limpieza, subir escaleras, lavarse o vestirse.⁷ Otros estudios demuestran que una frecuencia respiratoria más rápida permite menos tiempo para exhalar. En los pacientes con EPOC, la disminución de la presión de retroceso elástico pulmonar y el aumento de la resistencia de las vías respiratorias conducen a un aumento del tiempo mecánico para el vaciado pulmonar. Por tanto, la espiración insuficiente provoca una retención de aire progresiva denominada “atrapamiento de aire” que se denomina disnea y, al ser esta cada vez mayor, limitará progresivamente la realización de las actividades de la vida diaria.⁸

También es importante tener en cuenta que muchos estudios vinculan pacientes sintomáticos y no sintomáticos para evaluar las diferentes escalas, lo que puede denotar una subinterpretación de los resultados en los pacientes ya sintomáticos.⁹

Por otra parte, si bien el uso de las escalas de disnea es frecuente, en nuestro contexto aún

no se evidencia en profundidad estudios que indaguen situaciones o actividades que desencadenen la disnea en pacientes ya sintomáticos y las condiciones clínicas presentes en este tipo de pacientes.

Objetivo

Describir las actividades que causan mayor disnea y condición clínica de pacientes con EPOC en un programa de rehabilitación pulmonar de una clínica de Cali, Colombia.

Material y métodos

Estudio descriptivo de corte transversal realizado mediante un muestreo no probabilístico, entre enero y diciembre del año 2020, en una clínica de alta complejidad en la ciudad de Cali, Colombia, en una población de pacientes con EPOC remitidos a un programa de rehabilitación pulmonar posterior a la consulta por neumología.

Se tuvo aprobación por el comité de ética institucional, adoptando los lineamientos de la Resolución 008430 del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia y la Declaración de Helsinki. Además, todos los participantes firmaron el consentimiento informado.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes que fueron diagnosticados con EPOC en la consulta con el neumólogo por cambios pulmonares en la radiografía de tórax, ingreso por vez primera en un programa de rehabilitación pulmonar, alteración en los patrones ventilatorios de la espirometría post broncodilatador y que presentaran una puntuación igual o mayor a 1 en la escala de disnea mMRC. Los criterios de exclusión fueron: alteración cognitiva o de comprensión que limitara la aplicación de las mediciones y cuestionarios, enfermedades cardíacas y/o metabólicas no controladas.

Las variables incluidas en el estudio fueron: edad, sexo, estrato socioeconómico, lugar de residencia, aseguramiento de salud, uso de oxígeno domiciliario, visitas a urgencias y hospitalizaciones en el último año, clasificación GOLD, espirometría post broncodilatador (VEF_1 , CVF, VEF_1/CVF en porcentaje del predicho), disnea en las actividades vida diaria con la escala mMRC⁴, peso, talla e índice de masa corporal (IMC), exposición al humo de leña, hábito de tabaco, distancia en la prueba de caminata de 6 minutos (PC6M), ansiedad/depresión, calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y situación o actividad en la que se desencadena la mayor percepción de disnea.

En la escala mMRC una puntuación de 0 se denota cuando hay disnea solamente con esfuerzo extenuante, 1 disnea cuando camina deprisa o en una pendiente, 2 mayor disnea caminando en terreno llano o tiene que detenerse para respirar cuando camina a paso normal, 3 tiene que parar luego de caminar 90-100 metros y 4 cuando no puede salir de casa por disnea o aparece al vestirse.⁴

La capacidad funcional fue medida con la PC6M, en el que se registraron los datos de la frecuencia cardíaca, saturación parcial de oxígeno (SpO_2); así mismo se registraron la distancia recorrida, el consumo de oxígeno estimado (VO_{2e}) con la fórmula $VO_{2e} = 3.5 \text{ ml/kg/min} + (\text{vel} / \text{min} \times 0.1)^{10}$ y la desaturación obtenida al finalizar la prueba. A su vez, se realizó la puntuación del índice multidimensional BODE.¹¹

La ansiedad y depresión se evaluó con el cuestionario *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) que comprende 14 ítems en las subescalas de ansiedad y depresión, con 7 preguntas para cada una y la puntuación es de 0 a 3, donde 0 sugiere ausencia del síntoma y 3 alta frecuencia del síntoma.¹²

La CVRS se evaluó con el *Saint George Respiratory Questionnaire* (SGRQ). Instrumento que comprende 3 dominios: síntomas, actividad e impacto. La puntuación total y de cada dominio va de 0 a 100, los valores al acercarse a 100 representan una peor CVRS.⁹

También fue realizado el cuestionario *Spanish Self-Administered Version of the Chronic Res-*

piratory Disease Questionnaire (CRQ-SAS) que contiene 20 preguntas en los dominios ahogo, fatiga, control de la enfermedad, estado emocional y total; el promedio de los puntajes en los dominios alterna entre 0 siendo peor desempeño y un máximo de 7 siendo mejor desempeño.¹³

Procedimiento

Una vez que los pacientes firmaron el consentimiento informado, se procedió a realizar una entrevista para obtener sus datos sociodemográficos y clínicos. Al finalizar los cuestionarios, se procedió a preguntar a los pacientes cuáles eran las actividades o situaciones que más ocasionaban disnea teniendo en cuenta las situaciones planteadas por el dominio ahogo del cuestionario CRQ.

Por último, se realizó la PC6M teniendo en cuenta las recomendaciones de la Sociedad Americana del Tórax, utilizando un pasillo de 30 metros, el paciente fue incentivado a caminar lo más rápido posible y se le indicó el tiempo transcurrido durante la prueba minuto a minuto.¹⁰

Análisis estadístico

Los datos fueron ingresados en una base de datos en Excel versión 2010 y posteriormente se analizaron en el paquete estadístico SPSS versión 24. Se presentan las variables cualitativas en frecuencia y porcentaje, las variables cuantitativas asumiendo la normalidad con la prueba de Kolmogórov-Smirnov se presentan en media \pm desviación estándar (DE). Para comparar los grupos según la clasificación GOLD y según las actividades que ocasionaban mayor disnea se usó la prueba χ^2 en la que se consideró un valor-p menor a 0,05 como estadísticamente significativo.

Resultados

En este estudio se vincularon 59 participantes, en su mayoría hombres 36 (61%) y mujeres 23 (30%); con relación al lugar de residencia y estrato socioeconómico, se evidenció que los pacientes se encontraban ubicados en la ciudad de Cali 49 (83,1%) con estrato bajo 2 (49,2%) en su mayoría con aportes al sistema de salud en el régimen contributivo 52 (88,1%). (Tabla 1).

Tabla 1.
Variables sociodemográficas de los pacientes con EPOC

VARIABLE	Frecuencia (%) n= 59
Sexo	
Hombre	36 (61,0%)
Mujer	23 (39,0%)
Edad	69,0 \pm 8,154*
Lugar de residencia	
Cali	49 (83,1%)
Fuera de Cali	10 (16,9%)
Estrato	
Bajo	29 (49,2%)
Medio	26 (44,1%)
Alto	4 (6,8%)
EPS	
Contributivo	52 (88,1%)
Subsidiado	7 (11,9%)

* Valores expresados en Media y Desviación Estándar

De los 59 participantes, 34 (57,6%) utilizaron oxígeno domiciliario, tuvieron visitas a urgencias en el último año 33 (55,9%) con una media de 1,44 \pm 3,12, con hospitalizaciones en el último año 31 (52,5%) con una media de 0,75 \pm 0,95, con la clasificación más alta en la GOLD 2: 25 (42,4%), GOLD D: 30 (50,8%), en su mayoría con un IMC de normopeso de 28 (47,5%) seguido de

sobrepeso/obesidad 27 (45,8%), la mayoría de los participantes fumó 52 (88,1%) y, actualmente, el 53 (89,8%) ya no fuma, en su mayoría no estuvieron expuestos al humo de leña 41 (69,5%) con un tiempo de exposición al humo de leña expresado en media y desviación estándar de $4,63 \pm 8,69$, los que requirieron oxígeno para realizar ejercicio 38 (64,4%), con un índice P/A $31,75 \pm 30,34$, peso (kg) $63,24 \pm 12,57$, talla (m) $1,61 \pm 0,10$, IMC (kg/m^2) $24,34 \pm 4,10$ y un VEF_1 (%) $42,58 \pm 15,69$, CVF (%) $65,45 \pm 20,60$ con una relación de VEF_1/CVF $61,07 \pm 11,11$, BODE $5,51 \pm 1,80$ y una puntuación en la sobrevida de $51,53 \pm 20,91$. (Tabla 2).

Tabla 2.

Variables clínicas de los pacientes con EPOC

VARIABLES	Frecuencia (%) n= 59
Oxígeno domiciliario	
Si	34 (57,6%)
No	25 (42,4%)
Visitas a urgencias en el último año	
Si	33 (55,9%)
No	26 (44,1%)
Cantidad de visitas a urgencias último año	$1,44 \pm 3,12^*$
Hospitalizaciones en el último año	
Si	31 (52,5%)
No	28 (47,5%)
Cantidad de hospitalizaciones último año	$0,75 \pm 0,95^*$
GOLD 1234	
2	25 (42,4%)
3	20 (33,9%)
4	14 (23,7%)
GOLD ABCD	
D	30 (50,8%)
B	27 (45,8%)
C	2 (3,4%)
Fumó	
Si	52 (88,1%)
No	7 (11,9%)
Fuma actualmente	
No	53 (89,8%)
Si	6 (10,2%)
Exposición a humo de leña	
No	41 (69,5 %)
Si	18 (30,5%)
Tiempo de exposición a humo de humo leña en años	$4,63 \pm 8,69^*$
Requiere O₂ domiciliario	
Si	38 (64,4%)
No	21(35,6%)
Índice P/A	$31,75 \pm 30,34^*$
Peso (kg)	$63,24 \pm 12,57^*$
Talla (m)	$1,61 \pm 0,10^*$
IMC (kg/m^2)	$24,34 \pm 4,10^*$
IMC categórico	
Normopeso	28 (47,5%)
Sobrepeso/Obesidad	27 (45,8%)
Delgadez	4 (6,8%)
VEF₁ (%)	$42,58 \pm 15,69^*$
CVF (%)	$65,45 \pm 20,60^*$
VEF₁/CVF (%)	$61,07 \pm 11,11^*$
BODE	$5,51 \pm 1,80^*$
Sobrevida	$51,53 \pm 20,91^*$

* Valores expresados en Media y Desviación Estándar

En cuanto a los medicamentos en la tabla 3, se puede evidenciar que su distribución es heterogénea y utilizaron diferentes medicamentos, lo que permite determinar que eran muy sintomáticos y para el manejo de su patología era necesario su uso. La mayoría de los pacientes utilizaban $\beta 2$ agonistas de acción corta y anticolinérgicos de acción corta (78,0 – 72,9%), respectivamente, y solo un pequeño porcentaje de ellos utilizaba antileukotrienos (5,1%) y mucolíticos (1,7%).

Tabla 3.

Medicamentos de los pacientes con EPOC

VARIABLES	n= 59
$\beta 2$ agonistas de acción corta	46 (78,0%)
Anticolinérgicos de acción corta	43 (72,9%)
Esteroides inhalados	32 (54,2%)
Esteroides inhalados + $\beta 2$ agonistas de acción prolongada	22 (37,3%)
Xantinas	15 (25,4%)
$\beta 2$ agonistas de acción prolongada	8 (13,6%)
Antileukotrieno	3 (5,1%)
Mucolítico	1 (1,7%)

Con respecto a las variables de disnea, se logró evidenciar que los pacientes la presentaron en su mayoría subiendo escaleras 12 (20,3%) o al bañarse y ducharse 10 (16,9%), el resto de los pacientes presentaron disnea en actividades como agacharse 7 (11,9%), enojados o molestos 6 (10,2%), entre otras 6 (10,2%). En su minoría la presentaron caminando en lo plano con alguien más 2 (3,4%) o practicando un deporte 2 (3,4%). Al comparar las actividades que más ocasionaron síntomas de disnea según la clasificación GOLD, se evidenció que no se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. (Tabla 4).

Tabla 4.

Actividades que causan disnea

Actividades	Pacientes n= 59	GOLD B n=27	GOLD C n= 2	GOLD D n= 30	Valor-p
Subiendo escaleras	12 (20,3%)	6 (22,2)	-	6 (20%)	0,467
Al bañarse o ducharse	10 (16,9%)	3 (11,1)	1 (50%)	6 (20%)	
Agachándose	7 (11,9%)	3 (11,1)	-	6 (20%)	
Estando enojado o molesto	6 (10,2%)	3 (11,1)	-	5 (16,7%)	
Otros	6 (10,2%)	3 (11,1)	-	4 (13,3%)	
Cargando – por ejemplo, el mercado	3 (5,1%)	1 (3,7)	-		
Vistiéndose	3 (5,1%)	1 (3,7)	-	2 (6,7%)	
Saliendo a caminar	3 (5,1%)	3 (11,1)	-	2 (6,7%)	
Caminando por una empinada	3 (5,1%)	1 (3,7)	-	2 (6,7%)	
Trapeando o cepillando el piso	2 (3,4%)	2 (7,4)	-	-	
Caminando en lo plano con alguien más	2 (3,4%)	1 (3,7)	-	1 (3,3%)	
Practicando un deporte	2 (3,4%)	1 (3,7)	1 (50%)	-	

En la capacidad funcional, la distancia recorrida fue de $287,20 \pm 95,77$ con una FC en reposo de $85,22 \pm 16,60$, SaO_2 en reposo de $93,63 \pm 3,22$ y porcentaje de desaturación de $6,10 \pm 5,19$, FR en reposo de $20,10 \pm 2,93$, con una media y desviación estándar en la escala de Borg en reposo de $0,64 \pm 0,89$ y en fatiga de miembros inferiores $0,51 \pm 0,84$ y calificación en la escala mMRC de $3,31 \pm 1,02$, en calidad de vida relacionada con la salud resultados expresados en media y desviación estándar en el cuestionario HAD: ansiedad de $6,37 \pm 4,30$, depresión $5,61 \pm 4,10$, en el cuestionario CRQ el dominio más bajo fue CRQ Ahogo $3,57 \pm 1,19$, en el cuestionario SGRQ impacto fue $39,95 \pm 16,24$ seguido de SGRQ $44,45 \pm 17,72$. (Tabla 5).

Tabla 5.

Capacidad funcional y calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con EPOC

Variables	MEDIA	Desviación estándar
Distancia recorrida (m)	287.20	95,77
FC en reposo (lpm)	85.22	13,60
SaO ₂ reposo (%)	93.63	3,22
% de desaturación	6.10	5,19
Fr en reposo (rpm)	20.10	2,93
Borg en reposo	0.64	0,89
Fatiga MMII en reposo	0.51	0,84
VO ₂ e TC6M (ml/kg/min)	7.54	2,00
MET TC6M Inicio del programa	2.16	0,57
mMRC Inicio	3.31	1,02
HAD Ansiedad	6.37	4,30
HAD Depresión	5.61	4,10
CRQ Ahogo	3.57	1,19
CRQ Fatiga	4.38	1,36
CRQ Emocional	4.95	1,20
CRQ Control	4.56	1,24
CRQ Promedio	4.37	1,00
SGRQ Síntomas	44.45	17,72
SGRQ Actividades	63.13	20,20
SGRQ Impacto	39.95	16,24
SGRQ Total	48.50	15,46

Discusión

La disnea, a menudo conocida como dificultad para respirar, es una experiencia subjetiva de malestar respiratorio que consiste en sensaciones cualitativamente distintas que varían en intensidad. Es un síntoma común y a menudo angustiante informado por los pacientes y representa casi la mitad de los ingresos hospitalarios en centros terciarios. Las distintas sensaciones que a menudo informan los pacientes incluyen esfuerzo / trabajo de respiración, opresión en el pecho y falta de aire (en la inspiración).¹⁴ Es por esto que el presente estudio buscó describir las actividades que causan mayor disnea y condición clínica de pacientes con EPOC en un programa de rehabilitación pulmonar de una clínica de Cali, Colombia.

Con relación a las variables sociodemográficas, podemos observar que encontramos una edad media de 69 años, lo que corrobora que la EPOC es una enfermedad que se manifiesta en pacientes de edad avanzada con predominio en el sexo masculino. Con respecto a las demás variables, los resultados son coherentes con los diferentes estudios que se han realizado, en los que predominan los estratos socioeconómicos bajos.¹⁵ Cano-Rosales et al. encontraron en el estrato socioeconómico un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones relacionadas con la enfermedad, que puede asociarse con déficit nutricional y exposición a contaminantes ambientales, que genera un efecto directo sobre la percepción de la calidad de vida.¹⁶ Estos hallazgos son similares a los reportados en este estudio ya que cerca de la mitad de la población pertenecía al estrato socioeconómico más bajo lo que supone que es la población de menores ingresos y mayores necesidades de apoyo por parte del estado.

La base de la definición de una exacerbación es la percepción del paciente de un aumento de los síntomas. Varios estudios han demostrado que el aumento de la disnea es un factor de riesgo de exacerbaciones y mortalidad, solo y como parte de un índice multidimensional. Sin embargo, es posible que la percepción de los síntomas respiratorios varíe entre los individuos. En este estudio más de la mitad de los pacientes habían presentado algún tipo de exacerbación que conllevó a visitar urgencias, lo que podría suponer que en pacientes que experimentaron exacerbaciones frecuentes aumenta la percepción de disnea debido al aumento de la reinhalación de CO₂ en comparación con aquellos con exacerbaciones poco frecuentes.¹⁷

Es conocido que el principal factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad es el tabaquismo. En este estudio, todos los pacientes eran tabaquistas o ex tabaquistas y un número considerable de los pacientes abandonaron el hábito con base en las medidas en el tiempo, lo que constituye un factor de éxito terapéutico; pero, aún por definición, se consideraron en el grupo de los tabaquistas. El índice paquetes año promedio en nuestra investigación fue $31,75 \pm 30,34$, lo que evidencia una alta exposición al tabaquismo.¹⁸ Un estudio realizado en el 2018 indica que los pacientes con EPOC fumadores/exfumadores que presentan una mayor gravedad (GOLD) padecen mayores exacerbaciones graves que requieren de altas dosis de tratamiento glucocorticoide sistémico.¹⁹ Otro estudio demuestra que entre el 38% y el 77% de los pacientes con EPOC son fumadores y el hábito tabáquico no se ha relacionado con la supervivencia, sin embargo, al evaluar cada uno de los grupos (fumadores activos vs exfumadores), la mortalidad ha sido mayor en los fumadores activos (76,3% vs 73,3%), pero sin encontrar diferencias significativas.

En la actualidad, no se dispone de estudios aleatorizados que evalúen el impacto de la oxigenoterapia en función del consumo de tabaco en términos de supervivencia. En general, existen estudios poblacionales que analizan la prevalencia de tabaquismo y la dependencia por la nicotina, o bien la influencia del consumo de tabaco en el cumplimiento de la oxigenoterapia.²⁰

Las características demográficas y clínicas de los pacientes de este estudio son muy similares a lo descrito en la literatura, si bien la mayor frecuencia del estadio GOLD D y el requerimiento de uso de oxígeno domiciliario demuestran una presentación más grave de la enfermedad en el medio. Es posible que esto se relacione no sólo con el fenotipo sino también con factores sociales, económicos y culturales que interactúan con el proceso de la enfermedad.²¹

Casi la mitad de los participantes del estudio se encuentran con sobrepeso y/o obesidad (45,85%). Así mismo, la literatura científica confirma que aproximadamente la mitad de todos los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que asisten a programas de rehabilitación pulmonar (RP) tienen sobrepeso u obesidad, lo que repercute negativamente en la disnea y la tolerancia al ejercicio, especialmente al caminar.²²

La obesidad puede afectar la capacidad de ejercicio debido al aumento de la carga mecánica por llevar el peso adicional, presentando un gasto energético alterado debido a las alteraciones de la marcha y las molestias en las articulaciones y la columna. Esto se evidencia en actividades que impliquen una demanda energética mayor como subir escaleras, agacharse y otras relacionadas con el desplazamiento que son las que ocasionan mayor incremento de la disnea.²² Esta situación podría explicar la razón por la cual la mayor cantidad de participantes presenta mayor disnea en actividades relacionadas con el desplazamiento.

Respecto a los medicamentos, se ha demostrado que la piedra angular de la terapia farmacológica para la EPOC es la broncodilatación ya sea con un antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA), un agonista β_2 de acción prolongada (LABA) o una combinación de los dos.²³ Con relación a los resultados presentados, podemos evidenciar que hay un gran porcentaje de pacientes que utilizan diferentes tipos de medicamentos, pero principalmente SABA, debido a que son pacientes muy sintomáticos y es necesario para su manejo durante sus actividades. Es importante resaltar que la terapia con broncodilatadores mejora la función pulmonar, disminuye la gravedad de los síntomas y reduce el riesgo de exacerbaciones futuras de la EPOC.²³

Es importante reconocer que los síntomas, especialmente la disnea, limitan la capacidad de ejercicio y la capacidad de AVD.²⁴ La realización de AVD comunes da como resultado una mayor demanda ventilatoria (VE), menor eficiencia ventilatoria (VE/VCO₂), ocurrencia frecuente de la hiperinflación dinámica y puntuaciones de disnea más altas en pacientes con EPOC.²⁵

En este estudio, la disnea mMRC evidenció un promedio de 3 puntos, lo que supone que los pacientes eran sintomáticos, principalmente en actividades de la vida diaria como caminar junto a otra persona en lo plano y subir empinadas. Sin embargo, la escala mMRC no indaga otros factores y actividades que inciden en una mayor percepción de la disnea como se describe en un estudio de 2015 en el que se analiza la presencia de disnea en 6 actividades de la AVD como:

caminar por un pasillo, subir y bajar una escalera, caminar durante 5 minutos en una cinta, ponerse y quitarse los zapatos, levantar ollas; en este concluyen en que las tareas rutinarias que realizan los pacientes con EPOC demandan elevados costes ventilatorios y metabólicos e inducen disnea.²⁵

Las actividades presentadas anteriormente ocasionan mayor disnea ya que involucran a las extremidades inferiores, lo que genera una mayor demanda metabólica que las actividades que involucran solo a las extremidades superiores. La asociación de acidosis láctica producida por las extremidades inferiores es el metabolismo oxidativo y la aparición de reflejos periféricos estimulan hiperventilación, y se sabe que la alta ventilación ha sido implicada en el mecanismo fisiopatológico de la inducción hiperinflación dinámica (HD).²⁵ Esto se relaciona con este estudio ya que las actividades que más presentaron disnea fueron subir escaleras y bañarse o ducharse.

Se ha demostrado que las actividades de los músculos posturales se alteran con el aumento de la demanda respiratoria en individuos sanos. El equilibrio en la dirección medio lateral depende de los movimientos de la cadera y el tronco, y disminuye después de la actividad de las extremidades superiores en pacientes con EPOC.²⁶ Con relación al estudio, podemos confirmar lo propuesto en este enunciado debido a que la disnea se presenta con mayor intensidad en actividades que impliquen movimientos de los miembros inferiores (subir escaleras) o impliquen la combinación de ambos movimientos (ducharse o agacharse). Como en el estudio de Santos Karoliny et al. en el que verifican que subir / bajar escaleras requería un mayor gasto energético y provocaba más disnea y fatiga en los pacientes con EPOC. Por el contrario, mover objetos entre estantes con brazos sin soporte generó una mayor demanda de energía en comparación con las otras tareas realizadas.²⁶

Para medir las actividades que ocasionaban mayor disnea se utilizó el cuestionario CRQ-SAS ya que su efectividad CRQ ha sido demostrada en una gran variedad de estudios, pero principalmente en la población adulta; además está traducido y validado para poblaciones latinoamericanas.⁶

Los síntomas principales de la EPOC son la disnea y la fatiga de las extremidades, estos conducen puntualmente a la discapacidad e inactividad, que a su vez contribuye a un mayor deterioro físico y mayor disnea, lo que propende a un círculo vicioso. El TC6M se ha utilizado con el fin de valorar la condición física de los pacientes y así mismo la respuesta a la intervención de rehabilitación pulmonar. Se considera que una distancia menor a 350 metros es de mal pronóstico para los pacientes con EPOC,⁹ y los resultados del presente estudio muestran que los pacientes realizaron una distancia recorrida de 287 metros, lo que claramente evidencia una limitación de la capacidad funcional en los pacientes participantes de este estudio.

Como limitaciones, es importante mencionar que la vinculación de la población obedece a pacientes que asistieron a consulta de neumología en una clínica de la ciudad de Cali, Colombia, lo que podría evidenciar el comportamiento de pacientes que son más sintomáticos y con peor capacidad funcional que requieren la asistencia médica. A su vez, la forma de vinculación de la población no garantiza poder generalizar resultados.

Conclusión

Este estudio realizado en pacientes con diagnóstico médico con EPOC vinculados a un programa de rehabilitación pulmonar en una clínica de Cali, Colombia, evidenció que los pacientes presentaban una edad avanzada con predominio en sexo masculino y un alto grado de sobrepeso/obesidad; las actividades que involucran las extremidades inferiores y músculos posturales como subir escaleras y bañarse ocasionaron en los pacientes el mayor incremento en la disnea percibida en pacientes con EPOC.

Agradecimientos: a los pacientes por participar en el estudio, así mismo, a la Clínica por permitir realizar el estudio en sus instalaciones.

Financiación: el presente trabajo no presentó financiamiento.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores: LAG: diseño, análisis de información, redacción y edición.

JRC: diseño, análisis de información, redacción y edición. JBP: diseño, obtención de los datos, análisis de información, redacción, edición y aprobación.

Los Editores en Jefe, Dr. Carlos Luna y Dr. Francisco Arancibia, realizaron el seguimiento del proceso de revisión y aprobaron este artículo.

Referencias

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [GOLD]. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease; 2020. [Internet]. [Consultado 1 oct 2022]. Disponible en: <https://goldcopd.org/gold-reports/>
- Liu Y, Pleasants RA, Croft JB et al. Smoking duration, respiratory symptoms, and COPD in adults aged ≥ 45 years with a smoking history. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 1409-1416. Doi: [10.2147/COPD.S82259](https://doi.org/10.2147/COPD.S82259)
- Lee SW, Lyu YR, Park SJ et al. The effect of lung-conduction exercise in chronic obstructive pulmonary disease: Study protocol for randomized, assessor-blind, multicenter trial. *Medicine* 2020; 99(18): 19826. Doi: [10.1097/MD.00000000000019826](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019826)
- Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185(4): 435-452. Doi: [10.1164/rccm.201111-2042ST](https://doi.org/10.1164/rccm.201111-2042ST)
- Qian MY, Politis J, Thompson M et al. Individualized breathlessness interventions may improve outcomes in patients with advanced COPD. *Respirology* 2018; 23(12): 1146-1151. Doi: [10.1111/resp.13324](https://doi.org/10.1111/resp.13324)
- Prado-Gascó VJ, Pérez-Marín M, Montoya-Castilla I. Chronic respiratory disease questionnaire (CRQ-SAS): Analysis of psychometric properties. *Arch Argent Pediatr* 2019; 117(3): 149-156. Doi: [10.5546/aap.2019.eng.149](https://doi.org/10.5546/aap.2019.eng.149)
- Vaes AW, Delbressine JM, Mesquita R et al. Impact of pulmonary rehabilitation on activities of daily living in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* 2019; 126(3): 607-615. Doi: [10.1152/jappphysiol.00790.2018](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00790.2018)
- Zeng Y, Jiang F, Chen Y, Chen P, Cai S. Exercise assessments and trainings of pulmonary rehabilitation in COPD: a literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; 13: 2013-2023. Doi: [10.2147/COPD.S167098](https://doi.org/10.2147/COPD.S167098)
- Betancourt-Peña J, Benavides-Córdoba V, Avila-Valencia JC, Rosero-Carvajal HE. Differences between COPD patients of a pulmonary rehabilitation program according to the mMRC dyspnea scale. *Curr Respir Med Rev* 2019; 15(1): 32-38. Doi: [10.2174/1573399X15666190404150703](https://doi.org/10.2174/1573399X15666190404150703)
- Holland AE, Spruit MA, Troosters T et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 2014; 44(6): 1428-1446. Doi: [10.1183/09031936.00150314](https://doi.org/10.1183/09031936.00150314)
- Ávila-Valencia JC, Muñoz-Eraza BE, Sarria V, Cordoba VB, Betancourt-Peña J. Cambios en el Bode-Bodex de pacientes con EPOC al culminar un programa de rehabilitación pulmonar. *Rev Colomb Rehab* 2016; 15(1): 40-47. Doi: [10.30788/RevColReh.v15.n1.2016.7](https://doi.org/10.30788/RevColReh.v15.n1.2016.7)
- Terol-Cantero MC, Cabrera-Perona V. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) review in Spanish Samples. *An Psicol* 2015; 31(2): 494-503. Doi: [10.6018/analesps.31.2.172701](https://doi.org/10.6018/analesps.31.2.172701)
- Chapeton-Chaves O, Fernández L, Martínez W et al. Validación en español del cuestionario específico para enfermedad respiratoria crónica autodiagnosticado (CRQ-AUTOSELF). *Rev Colomb Neumol* 2016; 28(1): 17-23. Doi: [10.30789/rneumologia.v28.n1.2016.160](https://doi.org/10.30789/rneumologia.v28.n1.2016.160)
- Coccia CB, Palkowski GH, Ntusi NAB, Schweitzer B, Motsoti T. Dyspnoea: Pathophysiology and a clinical approach. *S Afr Med J* 2016; 106(1): 32-36. Doi: [10.7196/samj.2016.v106i1.10324](https://doi.org/10.7196/samj.2016.v106i1.10324)
- Achury-Beltrán LF, García-Peñuela P. Efecto de una actividad grupal educativa en la calidad de vida de la persona con EPOC. *Enferm Univ* 2019; 16(2): 171-184. Doi: [10.22201/eneo.23958421e.2019.2.649](https://doi.org/10.22201/eneo.23958421e.2019.2.649)
- Cano-Rosales DJ, Bolívar-Grimaldos F, Omaña-Roa JJ, Sepúlveda-Sierra AM. Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en Hospital Universitario de Santander. *Rev Médicas UIS* 2017; 30(2): 11-19. Doi: [10.18273/revmed.v30n2-2017001](https://doi.org/10.18273/revmed.v30n2-2017001)
- Kim V, Aaron SD. What is a COPD exacerbation? Current definitions, pitfalls, challenges and opportunities for improvement. *Eur Respir J* 2018; 52(5): 1801261. Doi: [10.1183/13993003.01261-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.01261-2018)
- Correa S, González M, Betolaza SD et al. Estudio descriptivo de pacientes con EPOC asistidos en medicina interna del Hospital Pasteur de Montevideo: características demográficas y comorbilidades. *Rev Urug Med Int* 2019; 4(1): 5-15. Doi: [10.26445/04.01.1](https://doi.org/10.26445/04.01.1)
- Montserrat-Capdevila J, Godoy P, Marsal JR et al. Prevalence and characteristics of chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Aten Primaria* 2018; 51(10): 602-609. Doi: [10.1016/j.aprim.2017.10.012](https://doi.org/10.1016/j.aprim.2017.10.012)
- García-García MD, Borge JH, García-García GM, Marqués-Pérez FL. Supervivencia en pacientes con EPOC en tratamiento con oxigenoterapia continua domiciliaria. *Open Respiratory Archives* 2021; 3(4): 100119. Doi: [10.1016/j.opresp.2021.100119](https://doi.org/10.1016/j.opresp.2021.100119)
- Agudelo-Vélez CA, Martínez-Sánchez LM, Ortiz-Trujillo IC et al. Perfil clínico y epidemiológico de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica hospitalizados en un centro de alta complejidad de la ciudad de Medellín, Colombia, durante el año 2015. *Investigaciones Andina* 2018; 20(37): 151-160.
- James BD, Jones AV, Trethewey RE, Evans RA. Obesity and metabolic syndrome in COPD: Is exercise the answer?. *Chron Respir Dis* 2018; 15(2): 173-181. Doi: [10.1177/1479972317736294](https://doi.org/10.1177/1479972317736294)
- Feldman GJ, Sousa AR, Lipson DA et al. Comparative efficacy of once-daily umeclidinium/vilanterol and tiotropium/olodaterol therapy in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: a randomized study. *Adv Ther* 2017; 34(11): 2518-2533. Doi: [10.1007/s12325-017-0626-4](https://doi.org/10.1007/s12325-017-0626-4)
- Ozsoy I, Kahraman BO, Acar S, Ozalevli S, Akkoçlu A, Savci S. Factors influencing activities of daily living in subjects with COPD. *Respir Care* 2019; 64(2): 189-195. Doi: [10.4187/respcare.05938](https://doi.org/10.4187/respcare.05938)
- Silva CS, Nogueira FR, Porto EF et al. Dynamic hyperinflation during activities of daily living in COPD patients. *Chron Respir Dis* 2015; 12(3): 189-196. Doi: [10.1177/1479972315576143](https://doi.org/10.1177/1479972315576143)
- Santos KD, Gulart AA, Munari AB, Karloh M, Mayer AF. Ventilatory demand and dynamic hyperinflation induced during ADL-based tests in Chronic Obstructive Pulmonary Disease patients. *Braz J Phys Ther* 2016; 20: 441-450. Doi: [10.1590/bjpt-rbf.2014.0170](https://doi.org/10.1590/bjpt-rbf.2014.0170)

RECIBIDO:
22 julio 2022
APROBADO:
9 diciembre 2022

Desigualdades territoriales de la tuberculosis entre los municipios de La Habana, 2015 y 2016-2020

Territorial Inequalities of Tuberculosis between the Municipalities of Havana, 2015 and 2016-2020

Rita María Ferrán Torres
<https://orcid.org/0000-0003-0797-6797>
Eduardo César Piña Milán.
<https://orcid.org/0000-0002-2972-6708>
Alexander González Díaz
<https://orcid.org/0000-0001-5579-7377>
Edilberto González Ochoa
<https://orcid.org/0000-0002-8505-2429>

Rita María Ferrán Torres¹, Eduardo César Piña Milán¹, Alexander González Díaz¹, Edilberto González Ochoa¹

Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK). La Habana, Cuba.

AUTOR CORRESPONSAL:

Rita María Ferrán Torres, ritamferran@infomed.sld.cu

Resumen

Introducción: La Habana notifica el 30% de casos de tuberculosis (TB) en Cuba. **Objetivo:** valorar las desigualdades territoriales en la ocurrencia de TB en los municipios de La Habana, 2015 y 2016-2020 según algunos determinantes intermedios e individuales. **Métodos:** estudio ecológico de series temporales sobre las notificaciones de TB en 2015 y 2016-2020. La fuente fue la base de vigilancia del MINSAP. Calculamos la tasa del periodo (TP), la referencia fue la menor, estimamos las diferencias absolutas y relativas, y el Riesgo Atribuible Poblacional Porcentual. Estimamos la TP en menores y mayores de 19 años. Según la TP, propusimos dos escenarios: (a) reducción 5% anual a todos los municipios, según Hitos de OMS y (b) reducción discriminada 5% anual a municipios con TP < 9 y 7% los $\geq 9/100.000$. Calculamos dos índices de dispersión y proporciones de TB en VIH y reclusos. Categorizamos los municipios según metas renovadas hacia la eliminación. **Resultados:** el municipio de referencia fue Playa (5,5), la diferencia relativa fue 3,3 veces más en Habana Vieja. Cotorro y Guanabacoa no aportaron casos pediátricos. El segundo escenario tuvo desigualdad moderada. Predominaron los TB-VIH, en Habana Vieja (13,1%). 11/15 municipios categorizaron en control satisfactorio. **Conclusiones:** las desigualdades en general son moderadas en los municipios Habana, no obstante, las tasas de TB infantil son muy bajas en los territorios, dos de ellos alcanzaron la meta de eliminación. La coinfección TB/VIH concentra las mayores proporciones en algunos municipios.

Palabras clave: tuberculosis, desigualdades territoriales, intervenciones, municipios, La Habana.

Abstract

Introduction: Havana notifies 30% of cases of tuberculosis (TB) in Cuba. **Objective:** to assess the territorial inequalities in the occurrence of TB in the municipalities of Havana, 2015 and 2016-2020 according to some intermediate and individual determinants. **Methods:** ecological study of time series on TB notifications in 2015 and 2016-2020. The source was the MINSAP surveillance base. We calculated the period rate (TP), the reference was the lowest, we estimated the absolute and relative differences, and the Percentage Population Attributable Risk. We estimate the PT in children under and over 19 years of age. According to the TP, we proposed two scenarios: -5% annual reduc-

tion to all municipalities, according to WHO Milestones and -discriminated 5% annual reduction to municipalities with TP < 9 and 7% those $\geq 9/100,000$. We calculated two dispersion indices and proportions of TB in HIV and inmates. We categorized the municipalities according to renewed goals towards elimination. **Results:** the reference municipality was Playa (5.5), the relative difference was 3.3 times more in Habana Vieja. Cotorro and Guanabacoa did not provide pediatric cases. The second scenario had moderate inequality. TB-HIV predominated in Old Havana (13.1%). 11/15 municipalities categorized in satisfactory control. **Conclusions:** inequalities were generally moderate in the Havana municipalities, however, the rates of childhood TB are very low in the territories, two of them reached the elimination goal. TB/HIV coinfection concentrates the highest proportions in some municipalities.

Keywords: tuberculosis, territorial inequalities, interventions, municipalities, Havana.

Introducción

La tuberculosis (TB), causada por *Mycobacterium tuberculosis*, es una de las enfermedades infecciosas más letales del mundo y entre las poblaciones más afectadas se encuentran las personas con bajos recursos económicos, los niños, las minorías étnicas, los migrantes, las personas privadas de libertad (PPL), las que viven con el VIH, diabetes, adicción a drogas o alcohol, o con trastornos mentales.¹⁻⁴

Según la OMS, ≈ 4.000 personas mueren diariamente por TB y ≈ 28.000 por día contraen esta enfermedad prevenible y curable; lo que equivale a 1,5 millones de muertes y 10 millones de enfermos por año. En el ámbito mundial, en 2019 se notificaron 7,1 millones de nuevos diagnósticos de tuberculosis.⁵

El porcentaje de pacientes notificados con tuberculosis que disponían de resultados verificables de la prueba del VIH ascendió al 73% en 2020, frente al 70% de 2019. No obstante, los números absolutos de personas diagnosticadas con TB que conocían su estado serológico disminuyó de 4,8 millones el 2019 a 4,2 millones el 2020.⁵

En cuanto a los resultados del tratamiento de la TB con regímenes de primera línea en 2019, se alcanzó una tasa de éxito terapéutico del 86%. En 2019 se detectaron y notificaron en total 201.997 personas con TB-RR/TB-MR, un ascenso del 10% con respecto a las 186.883 del año 2018.⁵

Cuba está incluida dentro de los países con la iniciativa de eliminación según el marco de responsabilidad de los gobiernos para eliminar la TB como problema de salud pública (ETB-PSP). Para eso necesita fijar sus metas nacionales según la Estrategia Fin de la TB.^{6,7}

Los determinantes sociales de la salud (DSS) son las "condiciones sociales donde las personas de una población nacen, viven y trabajan".^{8,9} Son los ejes en torno a los cuales se articulan las desigualdades sociales en salud. Cuando estas desigualdades son injustas y evitables, se convierten en inequidades. Por ello es importante el monitoreo de las desigualdades sociales en el campo de la salud pública.¹⁰⁻¹²

En Cuba, los DSS se expresan en tres dimensiones:

- las estructurales según formación socioeconómica, que incluyen la voluntad política y las políticas públicas sectoriales;
- los intermedios con cuatro categorías: biológicas, ambientales, conducta social - estilos de vida y la organización de los servicios, y
- las dimensiones individuales con las categorías sociodemográficas, socioculturales y socioeconómicas.¹³

Según el diccionario epidemiológico, determinante(s) es sinónimo de factor de riesgo colectivo o individual (o conjunto de factores) que está causalmente relacionado con una condición de salud, resultado u otra característica definida.¹⁴ Por esto, el control de la TB implica un enfo-

que intersectorial con un apoyo gubernamental para actuar sobre los determinantes y sus desigualdades.¹⁵⁻¹⁸

Las desigualdades territoriales muestran las diferencias que existen entre los espacios vividos. Pueden evaluarse a nivel de país, regiones, provincias, municipios y llegar hasta el nivel de áreas de salud y barrios.^{19,20}

En 2019, La Habana notificó el 30 % del total de casos de TB del país. A diferencia de otras provincias, la capital mantiene tasas por encima de Cuba.^{21,22} Esto puede estar asociado a un manejo insuficiente de algunos DSS intermedios y otros individuales de la TB.²³⁻²⁶

El objetivo de este artículo es valorar las desigualdades territoriales en la ocurrencia de la TB en los municipios de La Habana en 2015 y 2016-2020 según algunos determinantes intermedios e individuales.

Métodos

Diseño y población: estudio ecológico,²⁷ de series temporales de las tasas de notificación de TB anuales de La Habana y sus municipios en 2015 y 2016 – 2020. Todos los casos de TB (nuevos y recaídas), notificados al PNCT en ese periodo, fueron la población objeto de estudio.

Contexto: La Habana tiene una población de 2.130.081 de habitantes, extensión superficial de 726,75 km² (densidad poblacional: 2.918,4 habitantes/km²) distribuida en 15 municipios. Cuenta con 82 áreas de salud y 2.005 consultorios médicos de la familia, lo cual garantiza total cobertura de la atención médica gratuita y accesible de la población.²²

Definición de las variables

Notificación de casos de TB: número de casos nuevos y recaídas notificados al PNCT.²⁴

Territorio: territorio usado o vivido es un conjunto indisociable de sistemas de objetos (fijos) y sistema de acciones (flujos), en permanente interacción. Relaciones entre formas y funciones, que se presentan como testimonios de una historia escrita por los procesos del pasado y del presente contruidos socialmente por los actores que en ellos actúan y tienen la cualidad de discriminar sus peculiaridades y los contextos de las relaciones y de la reproducción social (ciudades, pueblos, poblados o barrios, son espacios que pertenecen a una de las divisiones territoriales subnacionales de segundo y de tercer nivel (provincia y municipio), y al territorio nacional. Es un determinante social intermedio ambiental.^{19,20}

Desigualdades en salud: son las diferencias en salud de los individuos o grupos. En el presente estudio, las desigualdades se expresan con relación al indicador de salud, es decir, las tasas de notificación de casos de TB en cada territorio y su población residente en función de dimensiones territoriales.^{11,12} Para su medición, se utilizan el cociente y diferencia de tasas, el Riesgo Atribuible Poblacional Porcentual (RAP%), el índice de Pearcy-Keppel (IPK) y la Varianza Entre Grupos (VEG).^{28,29}

El **IPK** se define como el promedio absoluto de las diferencias entre las tasas para grupos específicos dentro de una población y la tasa total de la población; dividido por la tasa de toda la población y expresada como porcentaje. Los valores entre 0 - 20% se clasifican como desigualdad baja; entre 21- 50% desigualdad moderada; 51 - 100% como desigualdad alta.^{28,29}

La **VEG** es un indicador muy útil para medir la desigualdad con respecto a grupos no ordenados, porque pondera por el tamaño de los grupos y es sensible a la magnitud de la diferencia con respecto al promedio.^{28,29}

Procedimientos y análisis

La fuente fue el número de casos y tasas de TB de la base de datos de la vigilancia de la TB del Ministerio de Salud Pública (Minsap). El procesamiento y análisis se realizó utilizando MS Excel® y el Programa Epidat 4.2.²⁸

Se calcularon las tasas anuales de TB en 2015- 2020, las personas, años y la tasa acumulada del periodo (TP) 2016-2020.³⁰

Se estimaron las diferencias, cocientes y el RAP% de las tasas, en todos los municipios de la provincia y se tomó como referencia quién mostró la menor TP. Se calcularon las TP según grupos de edad (los menores de 19 constituyeron casos pediátricos y los mayores de 19 años fueron casos en adultos). Se estimaron los porcentajes anuales y totales del periodo con TB-VIH y TB en reclusos penitenciarios en los municipios habaneros.³⁰

Para medir las desigualdades territoriales, a partir de la TP 2016-2020, se propusieron dos escenarios para la reducción de TB según los Hitos propuestos por la OMS en la Estrategia Fin de la TB que consiste en: 1) La reducción posible de la incidencia de la TB del 5% anual hasta 2025 y al 100% de todos los municipios, según la reducción establecida por el Programa Nacional de Control de la TB (PNCT); 2) Reducción discriminada del 5% anual para los municipios con TP < 9 y 7% los $\geq 9/100.000$ (que es la TP de la provincia La Habana). Se calcularon los índices IPK y la VEG para 2016-20 y en los escenarios propuestos para 2021-2035.^{28,29}

Las fórmulas aplicadas para los cálculos son:

Tasa de notificación del período (TP):

$$TP = \frac{\sum_i^N (n_i)}{\text{personas años}} \times 100,000$$

n_i = número de casos por año

$$\text{Personas años} = \frac{(\text{población 2016} + \text{población 2020})}{2} \times 5$$

Ecuación para el cálculo del IPK

$$IPK = \frac{\left[\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |t_i - t_{ref}| \right]}{t_{ref}}$$

t_i : es la tasa en el grupo i . t_{ref} : es la tasa para el grupo de referencia

N : es el número de grupos.

Ecuación VEG

$$VEG = \sum_{i=1}^N W_i (t_i - t_{total})^2$$

N es el número de grupos

t_i es la tasa en el i -ésimo grupo

t_{total} es la tasa global de los N grupos

W_i es el tamaño relativo del i -ésimo grupo.

Posteriormente, se categorizaron los municipios en 2015 y en 2016-2020, según metas renovadas hacia la eliminación de la TB, (nueva versión).^{23,26}

Categorías

- Fuera de control (25 por 100.000 y más)
- Control demorado (20 -24.9)
- Cuasi-control (10 -19.9)
- § estable (15 - 19.9)
- § progresivo (10 -14.9)

Control satisfactorio (5 – 9.9)

- § incipiente (7-9.9)
- § consolidado (5-6.9)
- Ultra control (1-4.9)
- § avanzado(3-4.9)
- § muy avanzado (1-2.9)
- Preeliminación (0.1-0.9)
- Eliminación PSP (≤ 0.09)

Consideraciones éticas

La investigación da salida a un proyecto sobre TB titulado “Algunos determinantes sociodemográficos y ambientales relacionados con la tuberculosis en el Habana, 2015-2021” fue aprobada por la Comisión de ética del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí. Sus fines son netamente científicos.

Resultados

El municipio de referencia fue Playa, con la TP más baja en 2016-2020 (5,5 por 100.000 hab). La Habana Vieja y Centro Habana muestran las mayores (18,5 y 12,5), respectivamente. La desigualdad absoluta estuvo desde 0,1 en el municipio Plaza de la Revolución hasta 12,9 por 100.000 en Habana Vieja. La desigualdad relativa fue 3,3 veces más en La Habana Vieja que en el municipio de referencia. El RAP% fluctuó desde 2% en Plaza de la Revolución hasta 70% en Habana Vieja acorde con la TP. (Tabla 1).

La Habana notificó 34 casos en la edad pediátrica, con una TP específica de 1,7 por 100.000 hab. Los municipios Guanabacoa y Cotorro se ubicaron en eliminación de la TB en el periodo al no reportar casos en niños menores de 19 años. La Habana Vieja y Marianao exhibieron mayores tasas para este grupo de edad con 3,9 y 3,1, respectivamente. El total de casos en el periodo en adultos fue 934 (10,9 por 100 000), la mayor tasa fue aportada en La Habana Vieja con 75 casos (21,7), seguida por Cerro con 89 casos (17,5), Centro Habana 84 casos (14,8) y Marianao 67 casos (12,2). Los municipios Playa y Plaza de la Revolución lograron las menores con 6,3 cada uno. (Tabla 2).

Todos los municipios notificaron coinfección TB-VIH. Los mayores porcentajes fueron en Habana Vieja con 16 casos (13,1%), seguido por Centro Habana y Arroyo Naranjo con 14 casos cada uno (11,4). Marianao y Boyeros aportaron 12 casos cada uno (9,8). Siete de 15 municipios no aportaron TB en reclusos, Guanabacoa aportó 57,8% del total. (Tabla 3).

En el primer escenario, el IPK fue 29%, con reducción por igual a todos los municipios; el segundo escenario, con reducción discriminada, mostró 21%. La VEG fue 0,2 en el segundo escenario, el que más se aleja de la Tasa provincial (9,1). (Tabla 4).

En 2015, La Habana Vieja se categorizó fuera de control, seis municipios tuvieron control satisfactorio, Regla y Cotorro en ultra control con 2,3 y 2,6, respectivamente. En el periodo 2016-

Desigualdades territoriales de la tuberculosis en La Habana

2020, ningún municipio se encontró fuera de control ni control demorado, 11/15 municipios mostraron control satisfactorio, ninguno estuvo en ultra control. (Tabla 5).

Tabla 1.

Número de casos, tasa de notificación anual de TB y desigualdades según municipios de La Habana, 2016-2020.

Territorios	2016		2017		2018		2019		2020		TC	TP	DA	DR	RAP %
	N	TN													
Playa	12	6.6	10	5.6	13	7.2	9	5.0	6	3.3	50	5.5	0.0	1.0	0
Plaza de la Revolución	11	7.5	7	4.8	7	4.8	7	4.9	9	6.3	41	5.6	0.1	1.02	2
Centro Habana	15	10.7	21	15.1	17	12.3	15	11.0	18	13.2	86	12.5	6.9	2.2	56
La Habana Vieja	21	24.1	14	16.3	18	21.4	18	21.8	7	8.5	78	18.5	12.9	3.3	70
Regla	1	2.3	4	9.2	4	9.2	5	11.4	4	9.1	18	8.3	2.7	1.5	33
La Habana del Este	15	8.5	18	10.2	15	8.5	14	8.0	15	8.5	77	8.8	3.2	1.6	37
Guanabacoa	9	7.7	16	13.4	11	9.1	14	11.3	9	7.3	59	9.7	4.2	1.8	43
San Miguel del Padrón	21	13.5	14	9.0	8	5.1	13	8.2	15	9.5	71	9.1	3.5	1.6	39
Diez de Octubre	17	8.4	14	7.0	19	9.4	16	7.9	17	8.4	83	8.2	2.7	1.5	33
Cerro	18	14.5	18	14.5	19	15.3	24	19.2	13	10.4	92	14.8	9.3	2.7	63
Marianao	16	11.8	17	12.5	13	9.6	18	13.3	7	5.2	71	10.5	4.9	1.9	47
La Lisa	9	6.5	10	7.2	11	7.8	14	9.8	8	5.6	52	7.4	1.8	1.3	25
Boyeros	14	7.3	21	10.8	13	6.7	13	6.6	17	8.6	78	8.0	2.4	1.4	31
Arroyo Naranjo	15	7.4	15	7.4	29	14.2	14	6.8	14	6.8	87	8.5	3.0	1.5	35
Cotorro	1	1.3	5	6.3	6	7.5	7	8.6	6	7.4	25	6.2	0.7	1.1	11
La Habana	195	9.2	204	9.6	203	9.6	201	9.4	165	7.7	968	9.1			

N: número de casos; TN: tasa de notificación anual casos de TB; TC: total de casos del periodo; TP: tasa del periodo 2016-2020; DA: diferencia absoluta del periodo 2016-2020; DR: diferencia relativa del periodo 2016-2020; RAP%: riesgo atribuible poblacional porcentual del periodo 2016-2020

Fuente: Base de datos de la vigilancia de TB Minsap. 2015 y 2016-2020

Tabla 2.

Tasas de notificaciones de tuberculosis según grupos etarios en los Municipios de La Habana, período 2016-20.

Municipios	Grupos de edades								Total Adultos	Total
	0-4	5-14	15-18	Total Pediátricos	19-39	40-59	60+	Total		
	N (T)	N (T)	N (T)	N (T*)	N (T)	N (T)	N (T)	N (T*)		
Playa	1(2.8)	1(1.3)	1(2.4)	3(1.9)	14(6.0)	13(4.4)	20(9.4)	47(6.31)	50(5.5)	
Plaza de la Revolución	0	0	2(6.5)	2(1.8)	10(5.6)	17(7.2)	12(6.0)	39(6.32)	41(5.6)	
Centro Habana	0	0	2(6.5)	2(1.6)	28(15.1)	37(16.6)	19(12.5)	84(14.8)	86(12.5)	
La Habana Vieja	2(10.5)	0	1(5.3)	3(3.9)	28(24)	37(26.0)	10(11.6)	75(21.7)	78(18.5)	
Regla	0	1(4.4)	0	1(2.3)	4(6.6)	11(15.6)	2(4.7)	17(9.8)	18(8.3)	
Habana del Este	2(4.9)	1(1.2)	0	3(1.8)	20(8.5)	33(11.9)	21(10.4)	74(10.3)	77(8.8)	
Guanabacoa	0	0	0	0	25(14.8)	28(14.3)	6(5.1)	59(12.3)	59(9.7)	
San Miguel del Padrón	0	1(1.2)	0	1(0.6)	22(9.8)	36(14.4)	12(8.6)	70(11.4)	71(9.1)	
Diez de Octubre	1(2.2)	0	3(6.5)	4(2.2)	20(7.8)	39(11.8)	20(8.4)	79(9.6)	83(8.2)	
Cerro	2(7.0)	1(1.8)	0	3(2.7)	22(13.2)	40(19.6)	27(19.4)	89(17.5)	92(14.8)	
Marianao	0	0	4(12.3)	4(3.1)	17(9.1)	31(13.8)	19(13.8)	67(12.2)	71(10.5)	
La Lisa	1(2.7)	0	3(8.3)	4(2.7)	20(10.3)	17(7.5)	11(8.0)	48(8.6)	52(7.4)	
Boyeros	1(2.0)	2(2.0)	0	3(1.5)	20(7.4)	35(11.0)	20(10.5)	75(9.6)	78(8)	
Arroyo Naranjo	0	1(1.0)	0	1(0.5)	28(9.7)	37(11.2)	21(11.0)	86(10.6)	87(8.5)	
Cotorro	0	0	0	0	4(3.6)	16(12.5)	5(6.6)	25(7.9)	25(6.2)	
La Habana	10(2.0)	8(0.8)	16(3.2)	34(1.7)	282(9.8)	427(12.3)	225(9.9)	934(10.9)	968(9.1)	

N: número de casos; T: tasa de notificación de TB del periodo 2016-2020 GE; T*: Tasa total menores de 19 años y mayores de 19 años; T** Tasa total de casos TB del periodo según municipios.

Fuente: Base de datos de la vigilancia de TB Minsap.

Desigualdades territoriales de la tuberculosis en La Habana

Tabla 3.

Porcentaje de casos de TB/VIH y de TB/reclusos en los municipios de La Habana, 2016-2020

Territorios	2016		2017		2018		2019		2020		Total Periodo 2016-2020	
	VIH	Reclusos	VIH	Reclusos								
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)								
Playa	1(4.8)	0	1(2.6)	0	0	0	2(50)	0	0	0	4(3.3)	0
Plaza de la Revolución	1(4.8)	0	1(2.6)	0	0	0	1(33.3)	0	0	0	3(2.5)	0
Centro Habana	2(9.5)	0	3(7.9)	0	5(17.8)	0	2(14.8)	0	2(20.0)	1(16.7)	14(11.5)	1(2.6)
La Habana Vieja	4(19.0)	0	4(10.5)	0	3(10.7)	0	4(25)	0	1(10.0)	0	16(13.1)	0
Regla	1(4.8)	0	0	0	1(3.6)	0	1(33.3)	0	0	0	3(2.5)	0
Habana del Este	0	0	3(7.9)	0	2(7.1)	0	1(14.2)	0	1(10.0)	0	7(5.7)	0
Guanabacoa	0	1(33.3)	3(7.9)	11(68.8)	0	6(54.5)	2(33.3)	2(100)	1(10.0)	2(33.3)	6(4.9)	22(57.9)
San Miguel del Padrón	1(4.8)	1(33.3)	3(7.9)	1(6.2)	2(7.1)	1(9.1)	2(22.2)	0	1(10.0)	1(16.7)	9(7.4)	4(10.5)
Diez de Octubre	0	0	4(10.5)	0	3(10.7)	1(9.1)	0	0	0	0	7(5.7)	1(2.6)
Cerro	2(9.5)	0	3(7.9)	0	1(3.6)	0	2(25)	0	0	0	8(6.6)	0
Marianao	4(19.0)	1(33.3)	2(5.3)	0	1(3.6)	0	4(33.3)	0	1(10.0)	1(16.7)	12(9.8)	2(5.3)
La Lisa	1(4.8)	0	1(2.6)	2(12.6)	1(3.6)	2(18.2)	0	0	1(10.0)	1(16.7)	4(3.3)	5(13.2)
Boyeros	3(14.2)	0	4(10.5)	1(6.2)	1(3.6)	0	2(16.6)	0	2(20.0)	0	12(9.8)	1(2.6)
Arroyo Naranjo	1(4.8)	0	4(10.5)	1(6.2)	7(25)	1(9.1)	2(14.8)	0	0	0	14(11.5)	2(5.3)
Cotorro	0	0	2(5.3)	0	1(3.6)	0	0	0	0	0	3(2.5)	0
Provincia	21	3	38	16	28	11	25	2	10	6	122(100)	38(100)

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; N: número de casos; %: respecto al total casos anual o periodo 2016-2020 en la provincia.
Fuente: Base de datos de la vigilancia de TB Minsap

Tabla 4.

Índices de dispersión según escenarios propuestos, 2016-2020

Índices	Escenario Reducción total	Escenario Reducción discriminada
Pearcy Keppel	29%	21%
Varianza entre grupos	0.3	0.2

Fuente: Base de datos de la vigilancia de TB Minsap. 2016-2020.

Tabla 5.

Metas renovadas hacia la eliminación en los municipios de La Habana, 2015 y 2016-2020

Categorías	Municipios	
	2015	2016-2020
Fuera de control (≥ 25.0)	Habana Vieja (25.1)	
Control demorado (20-24.9)	—	
Cuasi control (10-19.9)	5 municipios	4 municipios
o Estable (15-19.9)	Habana Vieja (18.5)	
o Progresivo (10-14.9)	Centro Habana (13.6); Boyeros (13.1); Marianao (12.6); San Miguel del Padrón (11); Diez de Octubre (10.2)	Cerro (14.7); Centro Habana (12.5); Marianao (10.5)
Control satisfactorio (5-9.9)	7 municipios	11 municipios
o Incipiente (7-9.9)	Guanabacoa (9.4); Arroyo Naranjo (8.9); La Lisa (7.3)	Guanabacoa (9.7); San Miguel del Padrón (9.1); Habana del Este (8.8); Arroyo Naranjo (8.5); Regla (8.3); Diez de Octubre (8.2); Boyeros (8); La Lisa (7.4)
o Consolidado (5-6.9)	Cerro (6.5); Habana del este (5.7); Playa (5.6); Plaza de la Revolución (5.5)	Cotorro (6.2); Playa (5.6); Plaza de la Revolución (5.5)
Ultra control (1-4.9)	2 municipios	—
o Avanzado (3-4.9)	—	
o Muy avanzado (1-2.9)	Regla (2.3); Cotorro (2.6)	
Pre-eliminación (0.1-0.9)	—	
Eliminación PSP (≤ 0.09)	—	

Fuente: Base de datos de la vigilancia de TB Minsap. 2015 y 2016-2020.

Discusión

En La Habana existen altas notificaciones en varios municipios y desigualdades entre ellos, en particular, Habana Vieja, Centro Habana, Cerro y Marianao. Los municipios Cotorro y Guanabacoa alcanzaron la meta de eliminación en la edad pediátrica y el resto con muy bajas tasas, lo que denota la efectividad del PNCT.

Los datos son válidos y confiables, debido a la estabilidad del PNCT, con cobertura universal, estandarización y sostenibilidad de los registros de vigilancia.^{22,24}

Consideramos muy importante el presente estudio porque se abordan los municipios de La

Habana (territorios vividos) como determinante intermedio ambiental, con su expresión del desarrollo histórico social y también algunas características sociodemográficas individuales como la edad, sexo y comorbilidad con VIH. Además, permite engrosar el escaso número de investigaciones existentes en el contexto cubano que abordan las desigualdades territoriales y el estudio de determinantes sociales de la TB. Igualmente, se enmarca en los esfuerzos que se realizan en el país y en el ámbito internacional para alcanzar los hitos y las metas establecidos para ETB-PSP.^{6,7,31,32,33}

Las técnicas estadísticas aplicadas hacen posible sugerir la cuantía en que podría reducirse la incidencia de la TB en las poblaciones si aplicáramos intervenciones ajustadas a cada contexto y cumplir con las perspectivas de reducción del PNCT hacia la eliminación.^{24,32,33} Esto no solo impactaría la situación de la TB en La Habana, sino y, tal vez, en las cifras del país ya que La Habana notifica el 29% de los casos de Cuba.²²

En la literatura nacional revisada, existen pocos estudios sobre medición de desigualdades de la TB en La Habana. Con los datos de la vigilancia del PNCT se pueden aplicar estas técnicas simples para su ejecución, comprensión y utilidad.^{26,31,34,35}

En trabajos realizados sobre la TB infantil en nuestro país, las tasas han sido muy bajas, se ha logrado no tener fallecidos por TB en niños desde 1999. La estabilidad del equipo básico de salud y el fortalecimiento del grupo básico de trabajo en la atención primaria de salud garantizan la sostenibilidad de la cobertura y el acceso de la población a los servicios para que satisfagan sus necesidades y demandas; debemos destacar la labor efectiva de la red de vigilancia e investigaciones de la TB pediátrica con el Centro de Referencia Nacional.³⁶⁻³⁸

En un estudio realizado en los municipios de Ciudad de La Habana en 1986-1995, se pudo constatar que Habana Vieja mantenía tasas superiores a 10 por 100.000 en todo el periodo y el Cotorro las menores tasas. En el grupo de 0-4 años, la tasa fue 0 en 14 municipios y, en el grupo de 5 a 14 años, también las tasas fueron muy bajas entre 0 y 2,3. En nuestro trabajo, estos municipios tuvieron resultados similares y las tasas de la población pediátrica en general fueron bajas.³⁹

En una estratificación realizada a los municipios de Cuba en dos periodos 1999-2002 y 2003-2006, en el primer periodo 10/15 municipios estuvieron en el estrato alto con tasas entre 5-10 por 100.000 y en el segundo periodo, 4/15 permanecieron en este estrato, dentro de ellos, Habana Vieja, Centro Habana y Cerro.⁴⁰

En 2017, los autores precisaron que para alcanzar las metas propuestas para el 2030, se requiere incrementar la pesquisa de grupos vulnerables (contactos, personas viviendo con el VIH, reclusos y ex reclusos, entre otros).²³

Disponiendo de un mayor conjunto de dimensiones determinantes estructurales, intermedias e individuales, es posible realizar otros análisis más completos y complejos. Esto quedaría para ejecutarse en próximos estudios si los datos necesarios estuvieran disponibles.⁴¹⁻⁴⁴

Independientemente de las potencialidades que ofrece la medición de las desigualdades en TB, es importante tener en cuenta que su introducción en la práctica del PNCT en La Habana se llevaría a cabo por el personal encargado de la gerencia y la implementación de las acciones de prevención y control; quienes, en la mayoría de los casos, no cuentan con los conocimientos sobre las técnicas adecuadas para hacerlo. Por este motivo, debería considerarse el someter a la consideración de los usuarios potenciales las técnicas de medición empleadas, así como el uso de evaluadores con diferentes niveles de habilidad y experiencia epidemiológica. Resulta necesario el desarrollo de estudios de viabilidad profundos, con técnicas de análisis rigurosos.^{26,31,34,42,44}

Conclusiones

Las desigualdades en general son moderadas en los municipios Habana, no obstante, las tasas de TB infantil son muy bajas en los territorios, dos de ellos alcanzaron la meta de eliminación. La coinfección TB/VIH concentra las mayores proporciones en algunos municipios.

Financiamiento: los autores declaran que el trabajo no tuvo financiamiento.

Conflictos de interés: los autores declaran que no tienen conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Contribuciones de los autores: RMFT: Conceptualización, Curación de datos, Análisis formal, Investigación, Metodología, Administración del proyecto, Supervisión, Validación, Visualización, Redacción – borrador original, Redacción - revisión y edición. EGO: Conceptualización, Investigación, Metodología, Supervisión, Validación, Visualización, Redacción - revisión y edición. EPM: Análisis formal, Investigación, Software, Redacción - revisión y edición. AGD: Análisis formal, Investigación, Software, Redacción - revisión y edición.

El Editor en Jefe, Dr. Francisco Arancibia, realizó el seguimiento del proceso de revisión y aprobó este artículo.

Referencias

1. Organización Panamericana de la Salud. Tuberculosis en las Américas 2020. Informe regional 2020. Washington, DC.; 2021. [Internet]. [Consultado 18 abr 2022]. Disponible en <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55047>
2. Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J* 2015;45(4):928-52. DOI: 10.1183/09031936.00214014.
3. Torres-Duque CA, Fuentes Alcalá ZM, Rendon A, Battista Migliori G. Hoja de ruta para la eliminación de la tuberculosis en Latinoamérica y el Caribe. *ArchBronconeumol* 2018; 54(1):7-9. DOI: 10.1016/j.arbres.2017.07.004
4. Ruiz Álvarez M, Aginagal de Llorente AH, Del Llano Señarís JE. Los determinantes sociales de la salud en España (2010-2021): una revisión exploratoria de la literatura. *Rev Esp Salud Pública* 2022; 96: e202205041.
5. WHO. Global Tuberculosis Report 2021. Geneva. [Internet]. [Consultado 18 abr 2022]. Disponible en <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
6. WHO. Multisectoral Accountability Framework to accelerate progress to end tuberculosis by 2030. 2019. [Internet]. [Consultado 18 abr 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331934>
7. OMS: Organización Mundial de la Salud. Implementación de la Estrategia Fin de la TB: aspectos esenciales. 2016. [Internet]. [Consultado 20 dic 2022]. Disponible en: https://www.who.int/tb/publications/2015/end_tb_essential_spanish_web.pdf
8. Muñoz Villanueva PI. Situación de la tuberculosis en población vulnerable. *Rev Nac (Itauguá)* 2021; 13(1):001-003. DOI: [10.18004/rdn2021.jun.01.001.003](https://doi.org/10.18004/rdn2021.jun.01.001.003).
9. Duarte R, Lönnroth K, Carvalho C et al. Tuberculosis, social determinants and co-morbidities (including HIV). *Pulmonol* 2018; 24(2):115-119. DOI: [10.1016/j.rppnen.2017.11.003](https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2017.11.003)
10. Bernal O, López R, Montoro E et al. Determinantes sociales y meta de tuberculosis en los Objetivos de Desarrollo Sostenible en las Américas. *Rev Panam Salud Pública* 2020; 44:e153. DOI: [10.26633/RPSP.2020.153](https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.153)
11. Organización Panamericana de la Salud. Manual para el Monitoreo de las Desigualdades en Salud, con especial énfasis en países de ingresos medianos y bajos. Washington, D.C. 2016. [Internet]. [Consultado 20 ago 2022]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/31211>
12. Hosseinpoor AR, Bergen N, Schlottheuber A, Grave L. Measuring health inequalities in the context of sustainable development goals. *Bull World Health Org* 2018; 96(9):654-659 DOI: [http://dx.doi.org/10.2471/BLT.18.210401](https://dx.doi.org/10.2471/BLT.18.210401)
13. González Ochoa E, Ferrán Torres RM, González Díaz A, Martínez Rodríguez A. Primera propuesta renovada de un modelo de la determinación social aplicable a la tuberculosis. *Boletín Epidemiológico semanal IPK 2022* [Internet]. [Consultado 20 ago 2022]. Disponible en: <https://files.sld.cu/ipk/files/2022/06/Bol-21w-22.pdf>.
14. Porta M. *Dictionary of Epidemiology*. 6ta ed. Oxford, 2014; pp. 24.
15. Breilh J. La determinación social de la salud como herramienta de transformación hacia una nueva salud pública (salud colectiva). *Rev Fac Nac Salud Pública* 2013; 31(1):13-27.
16. Martínez Calvo S, Álvarez Pérez A. Determinantes sociales de la salud como objeto del análisis de situación de salud. En: Martínez Calvo S. [Editora] *Análisis de situación de salud una nueva mirada*. Editorial Ciencias Médicas. La Habana/Cuba, 2020; pp. 40-53
17. Zabala Argüelles MC. Algunas consideraciones sobre el abordaje de la equidad social desde la metodología cualitativa. En: Zabala Argüelles MC, Echeverría León D, Rosa Muñoz M. *Retos para la equidad social en el proceso de actualización del modelo económico cubano*. 1ª ed. Ciencias Sociales, La Habana, 2015; pp. 274-89.
18. Pérez Chacón D, González Ochoa E, Álvarez Pérez AG. Meta de eliminación de la tuberculosis en Cuba: un llamado a la investigación de los determinantes sociales asociados a la enfermedad. *Rev Cubana Med Trop* 2019;71(4):e423.
19. Iñiguez L. Desigualdad y equidad territorial en Cuba. ¿Cómo distinguirlas? En: Zabala Argüelles MC, Echeverría León D, Rosa Muñoz M, eds. *Retos para la equidad social en el proceso de actualización del modelo económico cubano*. Editorial Ciencias Sociales La Habana/Cuba, 2015; pp. 330-54.
20. Iñiguez L. Espacio y territorio en el análisis de situación de salud. En: Martínez Calvo S. [Editora] *Análisis de situación de salud una nueva mirada*. Editorial Ciencias Médicas. La Habana/Cuba, 2020; pp. 59-82.
21. González Díaz A, Ferrán Torres R, González Ochoa E. Situación de la tuberculosis en Cuba. *Boletín Epidemiológico Semanal IPK* 2019. [Internet]. [Consultado 20 may 2021]. Disponible en: <https://files.sld.cu/ipk/files/2019/11/Bol-48w-19.pdf>
22. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud. 2020. La Habana: Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. MINSAP 2021. [Internet]. [Consultado 20 jun 2022] Disponible en: <https://temas.sld.cu/estadisticassalud/2021/08/11/anuario-estadistico-de-salud-2020/>
23. González Ochoa E, Díaz Rodríguez R, Suárez Álvarez L et al. Eliminación de la tuberculosis en Cuba: contribuciones recientes, resultados y desafíos. *Rev Cubana Med Trop* 2017;69(3)
24. Ministerio de Salud Pública. Resolución Ministerial 277/2014. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Manual de Normas y Procedimientos. Editorial Ciencias Médicas, La Habana 2015. [Internet]. [Consultado 20 dic 2022] Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/tuberculosis/programa_2015.pdf.

25. González Ochoa E, González Díaz A, Armas Pérez L et al. Tendencia de la incidencia de Tuberculosis en Cuba: lecciones aprendidas en 1991-1994 y su trascendencia en 2004-2012. *Rev Cubana Med Trop* 2015;67(1):122-138.
26. Ferrán Torres RM, García Cortina JR, González Díaz A, Lemoine González M, González Ochoa ER. Medición de desigualdades en la ocurrencia de la tuberculosis en las áreas de salud del municipio Cerro. *Boletín Epidemiológico Semanal IPK* 2022. [Internet]. [Consultado 20 jun 2022]. Disponible en: <https://files.sld.cu/ipk/files/2022/05/Bol-19w-22.pdf>.
27. Borja Aburto VH. Estudios Ecológicos. *Salud Publica Mex* 2000; 42(6):533-538.
28. Xunta de Galicia, Consellería de Sanidade. (2014) Servicio Galego de Saúde. Organización Panamericana de la Salud. *Epidat 4 Ayuda de medición de desigualdades en salud 2014*. [Internet]. [Consultado 10 jun 2021]. Disponible en: <https://www3.paho.org/relacsis/index.php/en/noticias-relacsis/690-nueva-version-de-epidat-programa-para-analisis-epidemiologico-y-estadistico>
29. MINSALUD. Análisis de la desigualdad por índices de dispersión: en los accidentes de motos en Colombia, 2012-2014. *Boletín Epidemiológico* 2017; 5(6):1-6. [Internet]. [Consultado 15 ago 2022] Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/boletin-asis-2017-n5-indices-dispersion-292017.pdf>
30. DANIEL WW. *Bioestadística: Base para el análisis de las ciencias de la salud*. Ed. Limusa Wiley, 4th ed. México, 1991; pp. 573-579.
31. González Ochoa E, González Díaz A, Ferrán Torres RM, Friginal Sánchez B. Propuesta para el análisis epidemiológico de la tuberculosis en el nivel de área de salud. *Boletín Epidemiológico Semanal IPK* 2020; [Internet]. [Consultado 7 Jun 2021] Disponible en: https://files.sld.cu/ipk/files/2021/06/Bol-20w-21_.pdf
32. González Ochoa E, González Díaz A. Necesidad de mejorar las intervenciones hacia la eliminación de la tuberculosis. 2019. En: González Ochoa E y Armas Pérez L, eds. *Tuberculosis en Cuba. Asegurando la sostenibilidad hacia su eliminación como problema de salud pública, 1963-2019*. Editorial Lazo Adentro. La Habana/Cuba, 2020; pp. 426-456.
33. González Ochoa E, González Díaz A, Armas Pérez L, Ferrán Torres RM. La intervención integral intersectorial en el campo de la epidemiología y la salud pública. 2019. En: González Ochoa E y Armas Pérez L, eds. *Tuberculosis en Cuba. Asegurando la sostenibilidad hacia su eliminación como problema de salud pública, 1963-2019*. Editorial Lazo Adentro. La Habana/Cuba, 2020; pp. 419-425.
34. Piña Milán EC, Ferrán Torres RM, Pérez Chacón D, Baldoquín Rodríguez W, González Ochoa E. Comprensión de decisores sobre la utilidad de la medición de desigualdades de salud en la notificación tuberculosis en La Habana. *Rev Cubana Med Trop* 2019;71(4):e417
35. Ferrán Torres RM, García Cortina JR, Pérez Chacón D, Baldoquín Rodríguez W, González Díaz A, González Ochoa E. Tendencias y desigualdades de la tuberculosis en provincias cubanas para potenciar intervenciones diferenciadas. *Rev Cub Sal Públ* 2022; 48(2): e2433.
36. Ferrán Torres RM, Abreu Suarez G, González Ochoa E. Desigualdades de la tuberculosis en niños menores de 15 años en el occidente de Cuba, 2011-2015. *Rev Cubana Pediatr* 2021;93(1):e1302.
37. Abreu Suarez G. La tuberculosis infantil en Cuba. *Rev Cubana Pediatr* 2020;92(3):e1056.
38. González Cárdenas LT, Cuesta Mejías L, Pérez Perea L et al. El Programa del médico y enfermera de la familia: desarrollo del modelo de atención médica en Cuba. *Rev Panam Salud Publica* 2018;42: e31.
39. Borroto Gutiérrez S, Armas Pérez L, González Ochoa E et al. La tuberculosis en Ciudad de La Habana. *Rev Cubana Hig Epidemiol* 2000;38:5-16.
40. González Díaz A, Pérez Soler K, Sánchez Valdés L et al. Estratos de incidencia de tuberculosis en los municipios de Cuba: 1999-2002 y 2003-2006. *Rev Panam Salud Publica* 2010;28: 275-281.
41. León Cabrera P, Pría Barro MC, Perdomo Victoria I. Cobertura y acceso a los servicios de salud para el abordaje de la tuberculosis. *Rev Cub Sal Públ* 2018;44(4):186-199.
42. Díaz-Perera Fernández G, Bacallao Gallestey J, Alemañy Pérez E. Relación entre la dimensión socioeconómica y la dimensión salud en familias cubanas. *Rev Cub Sal Públ* 2012;38(3):403-413.
43. León Cabrera P, Pría Barros MC, Perdomo Victoria I, García Milian AJ, Valdés Santiago D. Desigualdades sociales en la tuberculosis pulmonar y su contextualización en La Habana. *INFODIR* 2018. [Internet]. [Consultado 4 ene 2022]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/infodir/infodir-2018/infodir1826c.pdf>
44. Rodríguez Velázquez D, Germán Almeida A, Pérez Chacón D, Ferrán Torres R, González-Ochoa E. Factores asociados a la distribución espacial de la tuberculosis en La Habana, 2015. *Rev Cub Sal Públ* 2022; 48: e2307.

RECIBIDO:
22 julio 2022
APROBADO:
9 diciembre 2022

Terapia de REGEN COV como base de terapia inmunomoduladora mixta en pacientes hospitalizados por neumonía por SARS-CoV-2: Serie de casos

REGEN COV Therapy as the Basis of Mixed Immunomodulatory Therapy in Patients Hospitalized for SARS- CoV-2 Pneumonia: Case Series

Natalia García
0000-0002-7717-0484
Anthony Gutiérrez
0000-0003-4567-0123
Katherine Calderón
0000-0002-9680-2192
Annette García
0000-0002-2604-7275
Osmayre Ovalle
0000-0001-8638-9405
Nicolle Peña
0000-0002-8551-5550
Henry Álvarez
0000-0002-0014-0236

Natalia García¹, Annette García², Henry Álvarez¹, Osmayre Ovalle¹,
Nicolle Peña¹, Katherine Calderón², Anthony Gutiérrez²

1. Clínica Unión Médica del Norte, Santiago de los Caballeros, República Dominicana
2. Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra, Santiago de los Caballeros, República Dominicana

AUTOR CORRESPONSAL:

Natalia García, NataliaSibila@hotmail.com

Resumen

Introducción: los países en desarrollo con sistema de salud de baja inversión encuentran un reto en priorizar el tratamiento de COVID-19 según su eficacia y sus costos. **Materiales y métodos:** se explora la utilidad hospitalaria de una intervención segura con eficacia ambulatoria comprobada. Se describe la administración de un tratamiento inmunomodulador combinado a base de imdevimab y casirivimab (REGEN COV). **Resultados:** los resultados individualizados apuntan a resultados prometedores en pacientes de alto riesgo a progresión y mortalidad. **Conclusión:** se ha demostrado que REGEN COV es eficiente para tratar dicha enfermedad. Sin embargo, se necesitan ensayos clínicos aleatorizados para comprobar su eficacia en combinación.

Palabras clave: REGEN COV, inmunoterapia, COVID-19.

Abstract

Introduction: developing countries with low-investment health systems find it challenging to prioritize COVID-19 treatment according to its efficacy and affordability. **Materials and methods:** therefore, the in-hospital utility of a safe intervention with outpatient efficacy is explored. We describe the administration of immunomodulatory combination therapy based on imdevimab and casirivimab (REGEN COV). **Results:** individualized results point to promising outcomes in patients at high risk of progression and mortality. **Conclusion:** REGEN COV has been shown to be efficient in treating said disease. However, randomized clinical trials are needed to verify their efficacy in combination.

Keywords: REGEN COV, immunotherapy, COVID-19.

Introducción

La pandemia de COVID-19 ha causado estragos sin capacidad de cuantía en todos los sistemas de salud, en especial de aquellos países de bajos ingresos. Esto conlleva un impacto indirecto sobre los servicios sanitarios previos y una limitación para brindar soporte avanzado a pacientes de muy alta complejidad.¹ Por ello, la misión de todos los especialistas comprometidos con la atención integral del paciente hospitalizado con neumonía causada por SARS-CoV-2 fue identificar patrones de tratamiento funcionales.

La República Dominicana no estuvo exenta de los estragos causados por dicho virus. Sin embargo, con una rápida respuesta administrativa, se ha tratado de poner a disposición pública intervenciones terapéuticas que puedan marcar la diferencia, a pesar de las limitaciones del sistema. Estos esfuerzos se ilustran con REGEN COV, compuesto por dos anticuerpos monoclonales (imdevimab y casirivimab) con actividad neutralizante de SARs-CoV-2, con eficacia probada en situación de profilaxis pre-exposición y manejo ambulatorio de pacientes con alto riesgo.²⁻⁴

Por las razones expuestas, este trabajo plantea demostrar la experiencia clínica de la Clínica Universitaria Unión Médica del Norte de República Dominicana, en uso compasivo de terapia inmunomoduladora mixta con base a REGEN COV, como una opción dual para tratamiento ambulatorio y base del tratamiento hospitalario.

Materiales y métodos

Todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron de tratamiento REGEN COV con base en 1200 mg de cada anticuerpo para completar 2400 mg, dosis única. La característica en común que compartió todo el grupo fueron resultados alterados de LDH, VSG, PCR y un CO-RADS 5 en la interpretación de la tomografía axial computarizada de tórax.

Otros tratamientos fueron administrados según las características individuales de cada paciente y se observaron los siguientes patrones:

- Esteroides: utilizado en todos los pacientes salvo aquellos con evidente contraindicación como resistencia insulínica de difícil manejo.
- Remdesivir: uso dependiente de progresión clínica o imagenológica posterior a la administración de REGEN COV, nunca haciendo uso concomitante.
- Tofacitinib: uso principalmente ante sospecha o confirmación de fibrosis, excepcionalmente usado ante escasez de otras intervenciones.
- Tocilizumab: uso en cualquier situación donde se sospechaba la intervención de tormenta de citoquinas.
- Anticoagulantes: uso en todo paciente grave tras evaluación riesgo-beneficio que demuestre bajo riesgo de sangrado.

A partir de instaurado el tratamiento, los criterios de seguimiento para continuación o reevaluación fueron: hipoxemia relativa por gases arterial ($\text{PaO}_2 < 80$ mmHg), patrón de vidrio esmerilado, CO-RADS 5, estigma de fibrosis según evaluación por radiólogo con experiencia en tomografía axial computarizada de tórax, dependencia de oxigenoterapia para mantener oximetría, necesidad de inmunosupresión sostenida para evitar progresión y rápida progresión clínica o imagenológica. En casos de limitación de recursos hospitalarios o humanos, la evaluación de efectividad se limitaría a gases arteriales buscando una PaO_2 mayor a 92 mmHg como positiva, ausencia de fiebre y ausencia de disnea, pudiendo prescindir de la tomografía.

Para ajuste de la intervención en grupos específicos como obesos definido por IMC mayor a 35 kg/m² se tomó en cuenta el aumento de la hepcidina, seguimiento por imagen en cortos intervalos (24-48 horas) y agresividad terapéutica. Los pacientes añosos contaron con menor seguimiento de biomarcadores por la inmunosenescencia y mayor vigilancia por cultivos debido a su morbilidad asociada a infecciones.

Resultados

Fueron admitidos 443 pacientes con COVID-19 en nuestra institución y se incluyeron 50 pacientes en esta serie, quienes compartieron un grupo de características a analizar. El periodo de observación fue desde noviembre de 2021 hasta enero de 2022. Este periodo coincidió con una ola de casos en República Dominicana donde la variante predominante fue la delta.

La edad media fue de 63 ± 19 años y una mediana de 68,5 años. El 60% de los pacientes tenía ≥ 65 años, 90% de los cuales presentaba un nivel de riesgo grave. La mitad de los pacientes fueron de sexo masculino (50%); un 58,7% tenía antecedentes de hipertensión arterial, 37% de diabetes, un 6,5% tenía obesidad definida como IMC mayor de 35 y un 6,5% reportó insuficiencia renal crónica. En cuanto a la situación inmunitaria, un 2,2% presentó inmunosupresión (ver Tabla 1).

Tabla 1.

Características sociodemográficas de los pacientes COVID-19 que recibieron tratamiento con REGEN COV, n=50.

Características sociodemográficas				
	Mayor de 65 años n = 30	Menor de 65 años n = 20	Vacunado n = 24	No vacunado N = 26
Edad media (DE)	75 ($\pm 8,8$)	44,55 ($\pm 13,1$)	63,62 ($\pm 20,1$)	63 ($\pm 17,8$)
Femenino - no. (%)	15 (50)	10 (50)	13 (54,2)	12 (46,2)
Masculino - no. (%)	15 (50)	10 (50)	11 (45,8)	14 (53,8)
Características clínicas				
Comorbilidades				
Obesidad - no. (%)	1 (3,3)	2 (10)	1 (4,2)	2 (7,7)
Enfermedad renal crónica - no. (%)	2 (6,7)	3 (15)	1 (4,2)	4 (15,4)
Enfermedad oncológica - no. (%)	2 (6,7)	3 (15)	1 (4,2)	2 (7,7)
Diabetes - no. (%)	13 (43,3)	7 (35)	7 (29,2)	13 (50)
Hipertensión arterial - no. (%)	22 (75,9)	8 (38,1)	12 (50)	18 (69,2)
>1 comorbilidad - no. (%)	20 (66,7)	6 (30)	11 (45,8)	15 (57,7)
Días de inicio de síntomas media (DE)	4,7 ($\pm 2,2$)	7,4 ($\pm 5,7$)	5,4 ($\pm 2,2$)	6,2 ($\pm 5,4$)
Días de hospitalización media (DE)	7,7 ($\pm 6,1$)	6,9 ($\pm 3,4$)	8,8 ($\pm 6,4$)	6,1 ($\pm 3,2$)
Ingreso en UCI - no. (%)	12 (40)	10 (50)	11 (45,8)	11 (42,3)
Nivel de riesgo - no. (%)				
Leve - no. (%)	0	5 (25)	4 (16,7)	1 (3,8)
Moderado - no. (%)	3 (10)	10 (50)	7 (29,2)	6 (23,1)
Grave - no. (%)	27 (90)	5 (25)	13 (54,2)	19 (73,1)

El tratamiento de estos pacientes se realizó según las recomendaciones oficiales a nivel nacional y guías internacionales ajustadas a la disponibilidad del centro. Por ello, un 84,8% recibió tratamiento con corticoides, 78,3% requirieron anticoagulación, 65,2% se trató con remdesivir, 50% con tocilizumab y 17,4% con tofacitinib. Todos los pacientes (n=49) recibieron REGEN COV como tratamiento (ver Tabla 2).

Tabla 2.

Inmunización, terapia medicamentosa y soporte respiratorio que recibieron los pacientes COVID-19 que utilizaron REGEN COV.

Inmunización, n (%)		
	Fallecidos n = 10	Vivos n = 39
Esquema de vacunas completo contra COVID-19	6 (60)	19 (48)
Terapia medicamentosa, n (%)		
REGEN COV	10 (100)	39 (100)
Esteroides	9 (90)	33 (84,6)
Remdesivir	10 (100)	22 (56,4)
Imatinib	3 (30)	1 (2,6)
Tofacitinib	6 (60)	1 (5,1)
Tocilizumab	8 (80)	18 (46,1)
Cefalosporina	5 (50)	22 (56,4)
Fluoroquinolona	10 (100)	7 (17,9)
Vancomicina	6 (60)	7 (17,9)
Carbapenémico	4 (40)	10 (25,6)
Fluconazol	3 (30)	4 (10,3)
Voriconazol	1 (10)	39 (100)
Quelantes de hierro	1 (10)	39 (100)
Anticoagulación	7 (70)	32 (82)
Plasma convaleciente	3 (30)	1 (2,6)
Soporte respiratorio, n (%)		
Cánula de oxígeno	10 (100)	34 (87,2)
Mascarilla simple	10 (100)	1 (2,6)
Mascarilla de reservorio	2 (20)	4 (10,3)
Ventilación mecánica no invasiva	3 (30)	2 (5,1)
Ventilación mecánica invasiva	7 (70)	39 (100)

Paciente de alta petición no fue incluido esta tabla, datos representados como número y frecuencia relativa.

Se analizó si los pacientes tenían o no un esquema completo de vacunas contra el COVID-19. Se consideró un esquema completo si los pacientes tenían al menos dos dosis de vacunas. Los resultados mostraron que el 52% de los participantes no presentaron un esquema completo de vacunas. De la misma forma, 40% de los pacientes fallecidos no estaban vacunados contra la enfermedad (ver Tabla 1).

Los resultados de este estudio se resumen según mortalidad, necesidad de ventilación mecánica invasiva y estancia hospitalaria. La mortalidad global fue de 10/49 (20,4%), con una única alta petición, 7/10 (70%) de los pacientes fallecidos requirieron ventilación mecánica invasiva. La principal causa de muerte de los pacientes con COVID-19 fue insuficiencia respiratoria (70%), otras causas fueron hipoxemia refractaria (10%), shock séptico (10%) y shock séptico de origen pulmonar (10%). La media de días en la unidad de cuidados intensivos fue de 3 ± 6 días y de estancia hospitalaria fue de 7 ± 5 días. El tiempo de inicio de los síntomas presentados por los pacientes en el momento del ingreso hospitalario tuvo una media de 6 ± 4 días (ver Tabla 1). Es im-

portante resaltar que la proporción de pacientes mórbidos fue mayor en el grupo no vacunado, lo que fungió como un posible factor confusor ante la mortalidad.

Tabla 3.

Indicadores clínicos usados en el diagnóstico y seguimiento

	Inclusión	Gravedad
Clínicos		
Presencia de comorbilidad de riesgo	Si	Si
Múltiples comorbilidades	No	Si
SatO ₂ con oxígeno ambiente	<94	<90
Radiográficos		
CO-RADS	5	5
Serológicos		
LDH	>280 U/L	>450U/L
VSG	>20 mm/h	>40 mm/h
PCR	>5 mg/dL	>10 mg/dL
Dímero D	>500 ug/dL	>750 ug/dL
Linfopenia	No	Si

Seguimiento intensivo: en caso de darse uno de estos criterios, se disminuye el tiempo entre seguimientos normalmente en 8-12 horas entre revisión. Gravedad: cumpliéndose uno de estos criterios, el paciente se calificaba como grave y se manejaba en sala clínica con seguimientos muy frecuentes o sala de cuidados intensivos dada la disponibilidad. La gravedad necesitaba evaluación individualizada tomando en cuenta la cantidad de criterios positivos y la situación global de disponibilidad de camas y ventiladores en el centro.

SatO₂, Saturación arterial de oxígeno; LDH, Lactato deshidrogenasa; VSG, velocidad de eritrosedimentación; PCR, proteína c reactiva.

Discusión

Comparación con estudios prospectivos

En un estudio clínico aleatorizado doble ciego con placebo, se observaron efectos muy positivos con el uso de REGEN COV. Dichos pacientes presentaron menor riesgo de muerte, ventilación mecánica y mayor aclaramiento del virus cuando su presentación no incluía oxigenoterapia o se limitaba a la modalidad "bajo flujo". En este caso, los pacientes tenían una mediana de edad muy parecida a la nuestra con 62 años (rango desde 20 hasta 100 años). El 54,1% fue masculino y 6 días fue la mediana de síntomas previos al ingreso. En cuanto al tratamiento, 54,9% usó remdesivir y 74,8% usó corticoides concomitantemente. La diferencia real está cuando se evalúa la necesidad de ventilación, presentada solo en 1 paciente (0,1%).⁵ Esto resalta el hecho de que esta terapia ha sido estudiada con buenos resultados, pero con un enfoque muy orientado a pacientes de bajo riesgo o riesgo moderado con intervención muy prematura. En los sistemas de salud de bajo ingreso, ocasionalmente se hace difícil una intervención temprana por factores de distancia, ruralidad, saturación del sistema, sociales y culturales.

En cuanto a la referencia global de evidencia en terapia COVID, el *Recovery Trial* reportó una evaluación a manera "open label" con 9.785 pacientes. En este caso, la mortalidad a 28 días resultó disminuida pero solo en casos donde los pacientes fueron seronegativos en la primera evaluación. Las edades medias de este estudio rondaban de 61,9 a 64,0 años, presentando un perfil de edad similar. El sexo masculino fue más numeroso, representó más del 60%. La duración de los síntomas igual se mantuvo alrededor de los 9 días. La ventilación mecánica fue más común, se presentó entre 6% de todos los pacientes y 2% del grupo seronegativo que tuvo los resultados positivos. El uso de corticoides igualmente superó el 90% en todos los grupos en congruencia con su beneficio probado. Sus resultados se demuestran por una mortalidad de 24% en el grupo REGEN COV versus 29% en el grupo control (RR 0.82, CI 0.73 - 0.92).⁶

Las poblaciones de alto riesgo como son los pacientes geriátricos, obesos o inmunocomprometidos suelen presentar manifestaciones graves y tener una evolución desfavorable. Se ha de-

mostrado, a partir de estudios clínicos aleatorizados, que el REGEN COV reduce la mortalidad y mejora la velocidad de resolución de síntomas en pacientes de alto riesgo con COVID-19.^{4,7,8} Esto también se evidenció en nuestro estudio, pues sólo un 23,3% de los pacientes con edad avanzada presentó un desenvolvimiento fatal. En cuanto a los pacientes obesos, 1 de 2 falleció. Un participante del estudio presentó inmunocompromiso; dicho paciente falleció.

Con estos resultados, no cabe duda del efecto positivo que tiene el fármaco al usarse en pacientes hospitalizados. No obstante, ambas evaluaciones citadas excluyen una evaluación donde se incluya un manejo bajo múltiples terapias inmunomoduladoras y pacientes graves. Por ello, esperamos ilustrar un subgrupo de pacientes con potencial de beneficiarse de estas intervenciones. Sin embargo, aceptamos las limitaciones que conlleva el estudio al tratarse de una experiencia de la vida real, los criterios de gravedad, tratamiento y seguimiento son los impuestos por la situación de recursos sanitarios limitados.

Este estudio sirve como base para ilustrar una experiencia positiva, en un ambiente no controlado, donde la prioridad la reciben los medicamentos disponibles y no necesariamente los que tienen mayor eficacia.

Tratamientos para COVID-19

El tratamiento contra el COVID-19 ha tenido múltiples variaciones en el transcurso de la pandemia. Se enfoca en tratar la enfermedad y prevenir o controlar las complicaciones que causa. A raíz de esto, se ha propuesto el uso de diversos fármacos y se ha estudiado cómo colaboran en la mejoría de los pacientes.

Se ha demostrado que el tratamiento para COVID-19 con anticuerpos monoclonales reduce el riesgo de progresión de la enfermedad. Particularmente, el remdesivir como antiviral reduce significativamente la posibilidad de hospitalización y la mortalidad de los pacientes infectados. Un estudio realizado en 562 personas con COVID-19 no hospitalizadas mostró que el uso de remdesivir disminuye hasta un 87% el riesgo de hospitalización y muerte a 28 días.⁹ En contraste, otra investigación realizada por Ader et al. evaluó la eficacia del remdesivir combinado con los cuidados estándares en individuos hospitalizados con COVID-19, con más de 7 días de síntomas. En sus resultados se observó que no hay beneficios significativos en el uso de remdesivir para este tipo de pacientes.¹⁰

Por otro lado, el tocilizumab, otro fármaco que ha sido utilizado contra este virus, ha sido eficaz para reducir la mortalidad, el uso de ventilación mecánica y la estancia hospitalaria. Rosas et al. estudiaron la combinación del remdesivir y el tocilizumab para tratar la infección grave de COVID-19. Los resultados mostraron que la combinación de estos medicamentos no tiene un efecto diferente a la combinación de remdesivir y placebo en los días de hospitalización, uso de ventilación mecánica y mortalidad.¹¹

Hoy sabemos que el COVID-19 puede causar coagulación intravascular diseminada y un estado protrombótico. Se ha demostrado que utilizar heparina de bajo peso molecular reduce un 48% la mortalidad a los 7 días y un 37% a los 28 días. De esta manera, se recomienda el uso de anticoagulantes en pacientes que se encuentran en etapas tempranas de la infección. Sin embargo, aumenta la mortalidad en sujetos con enfermedad avanzada, por lo que se recomienda la anticoagulación parenteral en estos pacientes.^{12,13}

La tormenta de citoquinas es otra de las complicaciones importantes provocadas por este virus. Masleenikov et al. demostraron la eficacia del tofacitinib para tratar dicha complicación. También observaron que el uso de este fármaco redujo el ingreso a la unidad de cuidados intensivos y la mortalidad en pacientes con COVID-19.¹⁴ Otra investigación realizada por Guimarães et al. mostró resultados similares donde el tofacitinib redujo la mortalidad y el riesgo de falla respiratoria a los 28 días.¹⁵

La limitación de nuestro estudio es que no fue posible tener un grupo control para compararlo con el grupo intervenido, por cuanto, el Ministerio de Salud Pública de la República Dominicana

puso el tratamiento a disposición y el uso de todos los centros terciarios que manejaban casos COVID moderado a grave. En otro aspecto, durante el periodo de estudio, la información disponible fue que la variante circulante dominante en República Dominicana fue la Delta. Sin embargo, en este estudio no fue posible determinar la variante de SARS-CoV-2 que afectó a cada uno de los pacientes incluidos.

Conclusión

Ante una enfermedad con pocas opciones de terapia en países en desarrollo, hay que ser eficientes al elegir cómo responder en terapéutica. REGEN COV es una opción con buenos resultados en ensayos clínicos y, sirviéndose este escrito como evidencia, eficiente en la vida real. Se recomienda su uso bajo manos expertas, supervisión estrecha y auxiliarse de otras terapéuticas siempre bajo la mejor experticia clínica. Se necesitan ensayos clínicos aleatorizados para comprobar su eficacia en combinación.

Financiamiento: los autores declaran que el trabajo no tuvo financiamiento.

Conflictos de interés: NG: recibe contribuciones a modo de honorario y/o beneficios como traslado y hospedaje a manos de Astrazeneca, Mayen Guerra, Pfizer, Novartis y GSK en los últimos 10 años. Ninguno de estos beneficios están relacionados con alguna actividad que sea tomada en cuenta en este manuscrito. Actualmente, como asesora del Ministerio de Salud Pública, tiene como responsabilidad crear guía y disertar ante el sistema nacional de salud sobre el uso de este y todas las demás alternativas disponibles para la terapéutica COVID. Los otros autores declaran que no tienen conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Contribuciones de los autores: NG: Diseño del estudio, redacción del manuscrito. OO: Recolección de datos, herramienta de análisis, redacción del manuscrito. NP: Recolección de datos, herramienta de análisis, redacción del manuscrito. HA: Recolección de datos, herramienta de análisis, redacción del manuscrito. AG: Herramienta de análisis, análisis estadístico, redacción del manuscrito. AG: Herramienta de análisis, análisis estadístico, redacción del manuscrito. KC: Herramienta de análisis, análisis estadístico, redacción del manuscrito.

El Editor en Jefe, Dr. Francisco Arancibia, realizó el seguimiento del proceso de revisión y aprobó este artículo.

Referencias

1. Khetrpal S, Bhatia R. Impact of COVID-19 pandemic on health system & Sustainable Development Goal 3. *Indian J Med Res* 2020;151(5):395-399. Doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1920_20.
2. Parums DV. Editorial: Post-Exposure Prophylactic Neutralizing Monoclonal Antibodies to SARS-CoV-2 for Individuals at High Risk for COVID-19. *Med Sci Monit* 2021;27:e934393. Doi: 10.12659/MSM.934393.
3. Copin R, Baum A, Wloga E et al. The monoclonal antibody combination REGEN-COV protects against SARS-CoV-2 mutational escape in preclinical and human studies. *Cell* 2021;184(15):3949-61. Doi: 10.1016/j.cell.2021.06.002
4. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ et al. Subcutaneous REGEN-COV antibody combination to prevent Covid-19. *N Engl J Med* 2021;385(13):1184-95. Doi: 10.1056/NEJMoa2109682
5. Somersan-Karakaya S, Mylonakis E, Menon VP et al. REGEN-COV® for Treatment of Hospitalized Patients with Covid-19. *medRxiv* 2021. Doi: 10.1101/2021.11.05.21265656
6. Abani O, Abbas A, Abbas F et al. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet* 2022;399(10325):665-76. Doi: 10.1016/S0140-6736(22)00163-5
7. Águila-Gordo D, Martínez-del Río J, Mazoterías-Muñoz V, Negreira-Caamaño M, Piqueras-Flores J. Mortalidad y factores pronósticos asociados en pacientes ancianos y muy ancianos hospitalizados con infección respiratoria COVID-19. *Revista Española de Geriátría y Gerontología* 2021;56(5):259-67. Doi: 10.1016/j.regg.2020.09.006
8. Hayek S, Ben-Shlomo Y, Dagan N et al. Effectiveness of REGEN-COV antibody combination in preventing severe COVID-19 outcomes. *Nature Communications* 2022;13(1):1-5. Doi: 10.1038/s41467-022-32253-9
9. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R et al. Early remdesivir to prevent progression to severe Covid-19 in outpatients. *N Engl J Med* 2022;386(4):305-15. Doi: 10.1056/NEJMoa2116846
10. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *The Lancet Infectious Diseases* 2022;22(2):209-21. Doi: 10.1016/S1473-3099(21)00485-0
11. Rosas IO, Diaz G, Gottlieb RL et al. Tocilizumab and remdesivir in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2021;47(11):1258-70. Doi: 10.1007/s00134-021-06507-x

12. Bermúdez AA, Zambrano LA, Illescas DI, Almeida JF. Anticoagulación vs profilaxis en COVID-19. RECIMUNDO 2021;5(2):140-8. Doi: 10.26820/recimundo/5.(2).abril.2021.140-148
13. Gómez-Mesa JE, Montenegro AC, Gálvez KM et al. Tromboprofilaxis, anticoagulación y coagulopatía en tiempos de pandemia: recomendación de la ACATA, ACMI, SCC CCV y ACMV. Rev Colomb Cardiol 2021;28(6):539-47. Doi: 10.24875/rccar.m21000095
14. Maslennikov R, Ivashkin V, Vasilieva E et al. Tofacitinib reduces mortality in coronavirus disease 2019 Tofacitinib in COVID-19. Pulm Pharmacol 2021;69:102039. Doi: 10.1016/j.pupt.2021.102039
15. Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH et al. Tofacitinib in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. N Engl J Med 2021;385(5):406-15. Doi: 10.1056/NEJMoa2101643

RECIBIDO:
28 diciembre 2022
APROBADO:
1 febrero 2023

Cánula nasal de alto flujo en pacientes críticos: una revisión narrativa

High Flow Nasal Cannula in Critically Ill Patients: a Narrative Review

Adrián Gallardo¹, Adrián Dévoli², Cinthia Gigliotti², Eder Zamarrón-López³, Orlando R. Pérez-Nieto⁴, Juan Martín Núñez Silveira⁵

Adrián Gallardo
0000-0002-9729-4839
Adrián Dévoli
0000-0003-2865-2054
Cinthia Gigliotti
0000-0001-5799-7284
Eder Zamarrón-López
0000-0003-3117-8592
Orlando R. Pérez-Nieto
0000-0001-8817-7000
Juan Martín Núñez Silveira
0000-0002-3766-1131

1. Sanatorio Clínica Modelo de Morón, Servicio de Kinesiología, Morón, Buenos Aires, Argentina.
2. Sanatorio Clínica Modelo de Morón, Departamento de Clínica Médica Morón, Buenos Aires, Argentina.
3. Hospital General Regional IMSS N° 6, Unidad de Cuidados Intensivos, Tamaulipas, México.
4. Hospital General San Juan del Río, Unidad de Cuidados Intensivos, Querétaro, México.
5. Hospital Italiano de Buenos Aires, Unidad de Terapia Intensiva, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

AUTOR CORRESPONSAL:

Adrián Gallardo, adriankgallardo@gmail.com

Resumen

La cánula nasal de alto flujo se ha convertido en una de las principales estrategias de soporte ventilatorio no invasivo en la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica, principalmente después de la pandemia de COVID-19. Sin embargo, su uso se extiende más allá de este escenario y abarca diferentes condiciones clínicas como el período postextubación, período postquirúrgico, insuficiencia respiratoria hipercápnica y soporte vital en pacientes inmunodeprimidos, trasplantados u oncológicos. Los manuscritos que avalan su aplicación han sido ampliamente difundidos y el grado de evidencia es lo suficientemente alto como para recomendar su uso. Por tanto, es necesario destacar sus efectos fisiológicos como el confort, una fracción inspirada de oxígeno precisa, el lavado de CO₂ o la optimización del volumen pulmonar de fin de espiración para comprender su mecanismo de acción y mejorar los resultados de los pacientes.

El objetivo de esta revisión narrativa es ofrecer un resumen breve y conciso de los efectos y beneficios de aplicar esta terapia en diferentes escenarios clínicos sin la estructura rígida de una revisión sistemática. Con base en estas líneas, el lector curioso puede ampliar la evidencia científica que avala el empleo de la cánula nasal de alto flujo en cada escenario particular.

Palabras clave: cánula nasal de alto flujo, efectos, beneficios, riesgos potenciales.

Abstract

High-flow nasal cannula has become one of the main strategies for non-invasive ventilatory support in hypoxemic acute respiratory failure, mainly after the COVID-19 pandemic. However, its use extends beyond this scenario and covers different clinical conditions such as the post-extubation period, post-surgical period, hypercapnic respiratory failure and life support in immunosuppressed, transplant or cancer patients. Manuscripts that support its application have been widely disseminated and the degree of evidence is high enough to recommend its use. Therefore, it is necessary to highlight its physiological effects such as comfort, precise fraction of inspiratory oxygen, CO₂ lavage or optimize end-expiratory lung volume to understand its mechanism of action and improve patients' outcomes.

The objective of this narrative review is to offer a brief and concise summary of the benefits of applying this therapy in different clinical scenarios without the rigid structure of a systematic review. Based on these lines, the curious reader can expand the scientific evidence that supports the use of the high-flow nasal cannula in each particular scenario.

Keywords: high flow nasal cannula, effects, benefits, potential risk.

Introducción

La oxigenoterapia administrada a través de la cánula nasal de alto flujo (CNAF) se ha vuelto popular para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda (IRA), principalmente durante la pandemia de COVID-19. Existe suficiente evidencia sobre los efectos y beneficios fisiológicos de la CNAF en diversos escenarios y patologías, por lo que es importante familiarizarse con su uso, indicaciones y limitaciones. El objetivo de esta revisión es actualizar y resumir muchas de las pruebas disponibles en un texto simple, directo y conciso. Aunque no hemos realizado una búsqueda sistemática, la información incluida cubre los aspectos más relevantes de esta terapia.

Efectos fisiológicos

Se ha dedicado considerable atención a comprender los beneficios y los mecanismos de acción de CNAF (figura 1).

Figura 1.

Equipamiento y componentes de la cánula nasal de alto flujo. Masclans et al. Medicina Intensiva (2015)

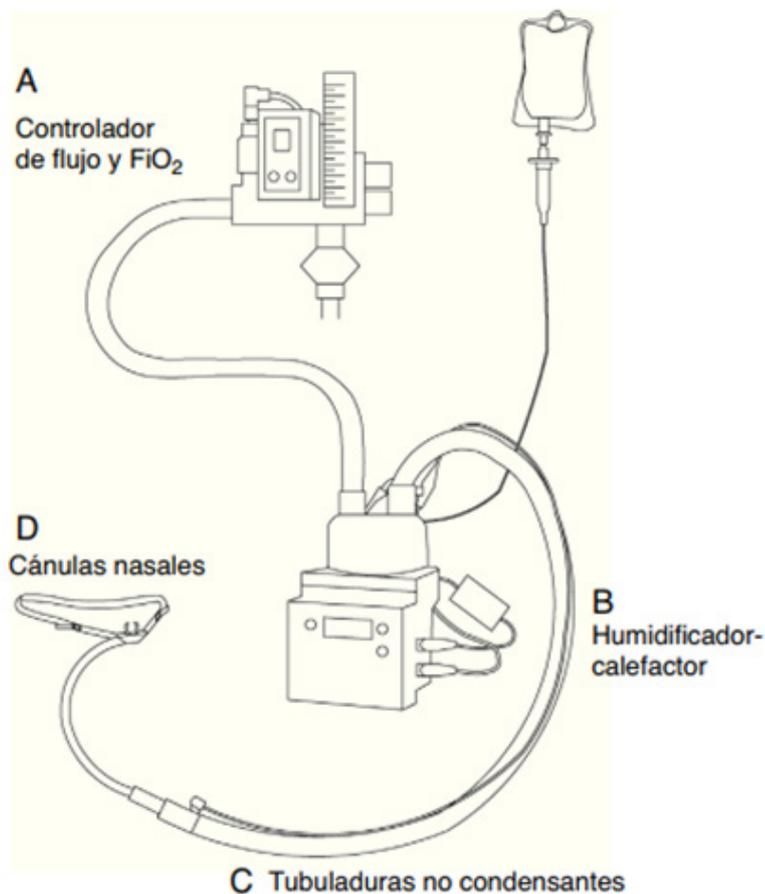


Figura 2.

Efectos y beneficios de la cánula nasal de alto flujo. CO₂: dióxido de carbono. EELV: volumen pulmonar de fin de espiración. WOB: trabajo respiratorio. FR: frecuencia respiratoria. PEEP: presión positiva al final de la espiración. IMV: ventilación mecánica invasiva. SO: oxigenoterapia estándar. IOT: intubación orotraqueal. UCI: unidad de cuidados críticos. P-SILI: injuria pulmonar autoinducida.



A diferencia de los dispositivos de bajo flujo, que entregan una fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) variable y pueden tener fugas significativas, los dispositivos de alto flujo pueden entregar una FiO₂ más precisa. Debido a que el aumento de la FiO₂ genera un aumento de la presión inspirada de oxígeno y de la presión alveolar de oxígeno,^{1,2} su principal efecto es la mejoría de la oxigenación, evidenciada por el aumento de la saturación periférica de oxígeno (SpO₂) y la presión parcial de oxígeno en sangre arterial (PaO₂).

Otro efecto es la generación de presión positiva al final de la espiración (PEEP): se han informado presiones nasofaríngeas de 1-4 cmH₂O; si el paciente respira con la boca abierta, la presión será menor.^{3,4} Aunque es de mencionar que un estudio de banco reciente reporta un máximo de 1,5 cmH₂O con 60L/min.⁵ El efecto PEEP podría aumentar el volumen pulmonar al final de la espiración (EELV). Este efecto, además de mejorar la oxigenación, podría reducir el colapso de las vías respiratorias pequeñas, prevenir las atelectasias y el atrapamiento aéreo.^{2,6} Además, se ha demostrado que la CNAF mejora la eliminación de CO₂ y reduce el drive ventilatorio.⁷ Además, el alto flujo reduce la resistencia de las vías respiratorias y proporciona humedad y calor adecuados, lo que reduce los costos de energía.⁸ Por este motivo, se ha considerado su uso en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).^{9,10}

Algunos estudios han evaluado el trabajo respiratorio (WOB). Vargas et al. compararon el WOB durante la oxigenoterapia estándar (SO) en 12 pacientes con IRA y encontraron una reducción del 25% con el empleo de CNAF a 60 L/min.¹¹ Delorme et al. midieron el WOB a 20, 40, 60 L/min en pacientes que se recuperaban de IRA y encontraron una disminución del WOB dependiente del flujo del 50% usando 60 L/min.¹² Otro estudio midió el WOB con CNAF a 40 L/min e informó una disminución del 25% en comparación con la SO;² mientras que un estudio posterior mostró que la magnitud del efecto dependía del flujo, con una reducción de hasta el 40% en el WOB a 60 L/min.⁶ Además, se demostró que la compliancia dinámica aumenta.^{2,6,12} Todo lo anterior podría explicar la reducción de la frecuencia respiratoria (FR) y la ventilación minuto

(VM) en pacientes con IRA.² La CNAF también contribuye a mejorar la homogeneidad de la ventilación alveolar y reduce el estrés y la tensión durante la ventilación espontánea, lo que sugiere que podría prevenir la lesión pulmonar autoinfligida (P-SILI).¹³

Otros posibles beneficios atribuidos a la CNAF son la mejoría de la eliminación de secreciones y la reducción de los episodios obstructivos de las vías respiratorias superiores.^{1,14} Tiruvoipati et al.¹⁵ realizaron un ensayo cruzado para comparar el impacto de la CNAF posterior a la extubación frente a la mascarilla facial convencional; no encontraron diferencias en el intercambio de gases, pero sí una mejor tolerancia a la CNAF. Rittayamai et al.¹⁶ compararon el efecto de la CNAF frente a la máscara sin reinhalación sobre la disnea, la comodidad y los signos vitales. Observaron menos disnea, menor FR y frecuencia cardíaca (FC) con la CNAF. Finalmente, Maggiore et al. compararon la CNAF versus máscara Venturi durante 48 horas después de la extubación y encontraron que la CNAF produjo una mejor oxigenación y una menor PaCO₂ y FR.¹ Los efectos y beneficios de la CNAF se resumen en la figura 2.

CNAF en insuficiencia respiratoria aguda

Existen múltiples entidades clínicas que predisponen al desarrollo de hipoxemia. Entre los dispositivos utilizados para su tratamiento, CNAF promueve una mejoría en los parámetros ventilatorios dependientes del flujo¹⁷ y puede considerarse como un tratamiento de primera línea para estos pacientes. Debido a que genera un efecto tipo CPAP con aumento de EELV, disminución de FR, WOB y precarga ventricular derecha y logra así una mejoría del patrón hemodinámico,¹⁸ se ha recomendado su uso sobre SO.¹⁹ La CNAF se ha utilizado tradicionalmente en situaciones de dificultad respiratoria debido a su capacidad para mejorar la oxigenación y ser más cómoda, aunque existen controversias respecto a su superioridad sobre SO y el riesgo de retrasar la intubación orotraqueal (IOT) en diferentes escenarios.²⁰ Un metanálisis no mostró diferencias significativas en la duración de la estancia en la UCI, la necesidad de ventilación mecánica invasiva (IMV), la mortalidad a los 28 días y la SpO₂ al final de la oxigenoterapia.²¹ La IOT tardía se ha asociado con peores resultados clínicos secundarios a la fatiga de los músculos respiratorios, la disfunción cardíaca y la falla multiorgánica.¹⁷ Sin embargo, Xiaofeng et al.²² demostraron una menor tasa de IOT en pacientes con CNAF vs SO; no es así con la ventilación no invasiva (VNI).

CNAF para evitar la intubación

La mejoría que muestran los pacientes con CNAF, en comparación con los que usan SO o VNI, ha sido descrita previamente.^{23,24} Rochweg et al.²⁵ mostraron resultados similares. Además, un estudio controlado y aleatorizado (ECA) encontró que no había diferencias, en términos de tasa de IOT, en pacientes con insuficiencia respiratoria que usaban CNAF o VNI.²⁶ Adicionalmente, una revisión²⁷ encontró resultados favorables para CNAF, observándose diferencias significativas en la tasa de IOT, en comparación con SO, pero no con VNI. A pesar de lo anterior, no todos los estudios muestran hallazgos similares. Algunos autores²⁸ cuestionan la disparidad en los criterios de inclusión de los diferentes estudios y el tamaño muestral presentado en el análisis que no pudo alcanzar la potencia suficiente para descartar la hipótesis nula y arrojan resultados controvertidos.

Período posterior a la extubación

La CNAF ha demostrado tener éxito en situaciones clínicas específicas. En un ensayo que incluyó 310 pacientes no intubados con IRA hipoxémica (IRAh), la CNAF redujo la mortalidad y la necesidad de intubación, en comparación con la SO o la VNI.²⁴ En pacientes inmunosuprimidos con IRA, varios estudios han demostrado que la CNAF puede ser superior a la SO y la VNI.²⁹ En pacientes quirúrgicos, la CNAF se ha utilizado para prevenir la IRA posoperatoria y la reintubación.^{30,31}

El empleo de CNAF para prevenir el fracaso de la extubación ha sido uno de los escenarios más estudiados.³² En un ECA, Maggiore et al.¹ compararon CNAF con máscara Venturi en pacientes con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$. Encontraron una tasa de reintubación más baja con CNAF, mejor oxigenación y menos molestias. Más tarde, Hernández et al. publicaron un ECA que comparaba CNAF con SO después de la extubación y encontraron que CNAF disminuía la reintubación, pero no se observó ningún impacto en la duración de la estancia en la UCI ni en la mortalidad.¹⁴ Sin embargo, a pesar de los resultados positivos de este ensayo, todavía no se recomienda la aplicación rutinaria de CNAF.^{19,33}

Posteriormente, se presentaron dos ECA en pacientes con alto riesgo de reintubación. En el primero, compararon la CNAF con la VNI tras la extubación; no se encontraron diferencias en las tasas de reintubación.¹⁴ La CNAF demostró no ser inferior a VNI en la prevención de fallas en la extubación. El segundo comparó CNAF con SO y, debido al lento reclutamiento, se suspendió prematuramente. No hubo diferencias significativas en la reintubación ni en ningún resultado relevante.³⁴ Los criterios utilizados para determinar el alto riesgo de reintubación en estos estudios se basaron en factores de riesgo asociados con resultados que no han sido validados prospectivamente.^{33,35} Aunque estos estudios pueden respaldar el papel de la CNAF después de la extubación, existen dudas sobre qué pacientes pueden realmente beneficiarse de la terapia.

CNAF y COVID-19

Los pacientes con COVID-19 presentan síntomas variados y una pequeña población puede presentar IRA que requiera ventilación invasiva o no invasiva. La oxigenoterapia es vital y determina en muchos casos el pronóstico clínico. Diferentes trabajos abordaron este punto utilizando CNAF, SO, VNI o CPAP. La CPAP o la VNI a veces son incómodas, pueden provocar úlceras por decúbito, requieren control constante y pueden aumentar significativamente el espacio muerto. En este sentido, se propuso como opción CNAF.

Al comienzo de la pandemia, Hu et al.³⁶ observaron una mejoría en la oxigenación en el 61,9% de los pacientes y que los índices de oxigenación estaban estrechamente relacionados con el pronóstico: un índice ROX ($[\text{SpO}_2/\text{FiO}_2]/\text{FR}$) mayor a 5,55 se asoció significativamente con el éxito de la terapia.

Poco tiempo después, un estudio retrospectivo³⁷ incluyó a 46 pacientes que se dividieron en tres grupos: decisión de no intubar, sin requerimientos de IOT y eventualmente IOT. Encontraron que los pacientes que finalmente requirieron IOT tenían una FR más alta y una peor relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ al ingreso en la UCI. Este subgrupo mostró una tasa de mortalidad del 35%, mientras que los pacientes con CNAF sobrevivieron.

Zhao et al.³⁸ informan que la VNI no es superior a la CNAF en términos de IOT y mortalidad, aunque observaron un aumento significativo en el índice $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$. Otro estudio³⁹ mostró la viabilidad de utilizar una terapia combinada de CNAF y CPAP, con resultados favorables (tasa de IOT 26,54%, mortalidad global 14,15%). Aunque el estudio no fue diseñado para evaluar la precisión del índice ROX, informan que un valor de 6,28 mostró una sensibilidad del 97,6% y una especificidad del 51,8%. Este valor difiere del reportado por Ferrer et al.⁴⁰ quienes encontraron un valor $> 5,35$ como predictor de éxito de la CNAF.

El estudio de Garner et al.⁴¹ evaluó los predictores de fracaso de la CNAF en pacientes con COVID-19 y encontró fracaso en el 76,7% de los que presentaban una puntuación SOFA superior al ingreso y al menos una comorbilidad o antecedentes de inmunosupresión. Otro estudio retrospectivo,⁴¹ con pacientes que usaron CNAF o vni, mostró que casi la mitad de los pacientes que usaron CNAF tuvieron que usar VNI posteriormente como terapia de rescate. A pesar de lo anterior, los autores concluyen que no hubo diferencias significativas entre los grupos en términos de duración de la terapia, tasa de IOT o mortalidad.

Hasta donde sabemos, hay pocos ECA que evalúen la eficacia de la terapia CNAF, en comparación con SO o VNI, en esta población. Estos estudios arrojan resultados contradictorios. Teng

et al.⁴³ informan que la FC y la FR fueron mejores en el grupo CNAF después de 6 h, mientras que el índice $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ fue mayor a las 6 h, 24 h y 72 h. Por otro lado, el estudio de Ospina-Tascón et al.⁴⁴ incluyó 199 y evaluó la tasa de IOT y la recuperación clínica al día 28. Reportaron una tasa de IOT del 34,3% para CNAF y del 51,0% para SO y una mediana de recuperación clínica de 11 días para el grupo CNAF y de 14 días para el grupo SO. El estudio RECOVERY RS,⁴⁵ por el contrario, evaluó la tasa de IOT a los 30 días en tres brazos de tratamiento. Los autores informan una tasa de IOT del 41,6% para el grupo SO, 41,1% para el grupo CNAF y 33,4% para el grupo CPAP. La tasa de mortalidad a los 30 días fue: SO 18,8% vs. CNAF 20% y SO 19,2% vs CPAP 16,7%. Por lo tanto, la terapia CNAF no se asoció con una tasa más baja de IOT o mortalidad en comparación con SO. Este hallazgo coincide con lo informado en un estudio reciente de casos y controles.⁴⁶ Además, Crimi et al.⁴⁷ no encontraron beneficio en el uso de CNAF en pacientes con hipoxemia leve debido a COVID-19.

CNAF y pronóstico

El posicionamiento en decúbito prono despierto en pacientes con IRA y CNAF ganó popularidad durante la pandemia de COVID-19; sin embargo, sigue siendo un tema de debate con respecto a los resultados clínicos. Un metaensayo multicéntrico demostró una menor necesidad de intubación y mejores resultados en pacientes que permanecieron en decúbito prono durante más de 8 horas.⁴⁸ Los metanálisis y otros estudios multicéntricos han demostrado una asociación con una tasa más baja de IOT y una disminución de la mortalidad,^{49,50} incluso en SDRA grave.⁵¹ En cuanto a cuándo iniciar esta posición, se ha demostrado una mayor tasa de éxito si se utiliza antes de las 24 h del uso de CNAF.⁵²

CNAF en insuficiencia respiratoria hipercápnica

La terapia con CNAF se usa ampliamente en pacientes con IRAh y sus beneficios han sido ampliamente informados; sin embargo, la evidencia en pacientes con falla respiratoria hipercápnica es limitada. El uso de CNAF en pacientes con hipercapnia aumentó después de que se demostró una reducción en la reinhalación de CO_2 .^{13,53} Fricke et al. demostraron que las CNAF reducen los niveles de CO_2 mediante el lavado del espacio muerto en las vías respiratorias superiores mediante la medición invasiva del CO_2 inspirado, ETCO_2 por cateterismo trans-traqueal y del CO_2 transcutáneo en un paciente con traqueostomía.⁵⁴ La aplicación de un flujo de 30L/min generó un efecto de CPAP de 1 cm H_2O , redujo el CO_2 inspirado de 6 a 3 mmHg y el CO_2 transcutáneo de 68 a 63 mm Hg, lo que ocurrió desde el inicio de la terapia, y logró una reducción en el volumen minuto de 7.2 a 6.5 L/min. La mejoría en la ventilación podría explicarse mediante la disminución del espacio muerto anatómico en la vía respiratoria de conducción ocasionado por el flujo elevado de O_2 . Incluso una pequeña disminución del espacio muerto puede mejorar significativamente la ventilación y reducir la hipercapnia por incremento del volumen alveolar y disminución de la PaCO_2 , explicado por la siguiente ecuación:

$$\text{PaCO}_2 = k (\text{VCO}_2 / \text{V}_A) = k (\text{VCO}_2 / \text{V}_E - \text{V}_D)$$

donde la presión arterial de CO_2 es igual a la producción de CO_2 dividido entre la ventilación alveolar (V_A), misma que puede calcularse con la resta del espacio muerto (V_D) al volumen minuto (V_E). Estudios subsecuentes sobre el uso de CNAF en pacientes con EPOC, neumonía y otras causas de falla respiratoria hipercápnica han dado soporte a estos hallazgos⁵⁵ y un estudio aleatorizado controlado de Alnajada et al. que compara el uso de CNAF contra dispositivos de bajo flujo como terapéutica inicial en pacientes con falla respiratoria hipercápnica podrá contribuir a determinar cuál podría ser el mejor abordaje para estos pacientes.⁵⁶

Debido a que la VNI ha sido la terapéutica estándar en pacientes con falla respiratoria e hi-

percapnia, se han realizado estudios comparativos para probar la seguridad y eficacia del uso de CNAF en este tipo de insuficiencia respiratoria. En un estudio que evaluó el uso de CNAF frente a VNI para el tratamiento de la hipercapnia moderada, los autores no encontraron diferencias significativas en la tasa de IOT a las 48 h; pero al evaluarlo a los 28 días, los pacientes con CNAF presentaron valores más altos.⁵⁷ Asimismo, estos pacientes mostraron mayor mortalidad a los 28 días y mayor estancia en UCI. En un grupo similar, Nam et al.⁵⁸ observaron que la CNAF producía una reducción significativa de la PaCO₂ pero sin cambios significativos en la FR, el bicarbonato o el índice PaO₂/FiO₂, mientras que la IMV se evitaba en el 93,3% de los casos. Por otro lado, al comparar CNAF y VNI, Lee et al.⁵⁹ no reportaron diferencias en la tasa de IOT o mortalidad a los 30 días. Tampoco encontraron diferencias significativas en los valores de pH, PaO₂ y PaCO₂. McKinstry et al.,⁶⁰ sin embargo, encontraron que la aplicación de CNAF a pacientes con EPOC reducía los valores de CO₂ transcutáneos y la FR, con un aumento en el flujo. La reducción de CO₂ después de implementar CNAF durante 1 h también se observó en un estudio prospectivo, observacional y analítico.⁶¹ Sun et al.⁶² estudiaron pacientes con insuficiencia respiratoria hipercápnica moderada. Compararon los resultados de los pacientes tratados con CNAF o VNI. No encontraron diferencias significativas en la tasa de fracaso o mortalidad. También informan que el tiempo de aplicación fue mayor en pacientes con CNAF. Kim et al.⁶³ estudiaron la aplicación de CNAF en pacientes con IRA e hipercapnia. Utilizaron caudales no superiores a 50 L/min y FiO₂ <0,5 y, al compararlo con SO, observaron una reducción en la concentración de CO₂. Finalmente, Bae et al.⁶⁴ evaluaron la eficacia de la CNAF en comparación con pacientes que solo tenían IRA y observaron que la mortalidad hospitalaria y en la UCI sin ajustar era menor en los pacientes con CNAF. Al ajustar estos datos no se encontraron diferencias significativas. Finalmente, una revisión sistemática y metanálisis que comparó la utilización de CNAF contra VNI en falla respiratoria hipercápnica, incluyendo paciente con EPOC exacerbado, fibrosis quística y otras causas de hipoventilación, demostró que no existen diferencias significativas entre ambas terapias respiratorias en cuanto a mortalidad (RR 0.86, CI95% 0.48–1.56), necesidad de intubación (RR 0.80, CI95% 0.46–1.39), días de estancia en UCI, días de hospitalización, confort o resolución de la disnea, por lo que las CNAF son una opción para el tratamiento de esta entidad.⁶⁵ Respecto al manejo post-extubación de pacientes con EPOC, un estudio aleatorizado controlado que comparó el uso de CNAF contra VNI demostró que no hubo diferencias en cuanto a falla al tratamiento (RR 5.8%, CI95% 23.8–12.4%, p 0.535), pero las CNAF se asociaron a mayor confort y menos lesiones faciales (7 (6–8) vs. 5 (4–7), p < 0.001) y (0 vs. 9.6%, p 0.027), respectivamente.⁶⁶

Pacientes inmunosuprimidos, trasplantados y cáncer

El empleo de CNAF en pacientes inmunodeprimidos es controvertido. Existe evidencia sobre la disminución de la IOT en la IRA y el SDRA.⁶⁷ La tolerancia adecuada, el flujo termohumidificado, la FiO₂ estable, así como sus características no invasivas parecen ser una opción razonable de tratamiento. Las revisiones sistemáticas han demostrado estas ventajas.^{68,69} Estos estudios encontraron una reducción en la tasa de IOT, pero no en el riesgo de mortalidad. Ricard et al.¹⁷ proponen: *“Una posible explicación es que la enfermedad de base de los pacientes y/o el factor precipitante que conduce a la IRA en pacientes inmunocomprometidos requiere más tiempo de recuperación. En consecuencia, estos pacientes pueden tener una dependencia de oxígeno más duradera y pueden requerir procedimientos más invasivos. (...) Por todas estas razones, la naturaleza del soporte ventilatorio puede no tener tal impacto en este contexto particular”*. Metaanálisis evidencian resultados contrariados en el estudio de una población heterogénea.^{70–72} El avance del tratamiento farmacológico y la directiva anticipada de no IOT son confundidores. La edad avanzada y las infecciones oportunistas, principal causa de IRA y mortalidad, se asocian con una mayor tasa de IOT⁷³ y la CNAF no tendría superioridad en enfermedades tumorales sólidas y oncohematológicas.⁷⁰ Su empleo en combinación con VNI no disminuiría la mortalidad.⁷⁴

Para los pacientes con trasplante de pulmón, se informó que la reducción del riesgo absoluto de IMV con CNAF fue del 29,8%. El análisis multivariado mostró que el tratamiento con CNAF fue la única variable, al ingreso en la UCI, asociada con una disminución del riesgo de IMV. Además, aquellos pacientes que no requirieron IMV mostraron una mayor tasa de supervivencia y no reportaron eventos adversos asociados con su uso.²³

Con respecto a los pacientes con cáncer, un estudio informó que el uso de CNAF-VNI resultó en una menor mortalidad a los 28 días; mayor tiempo desde el ingreso a IOT y mayor, pero no significativo, número de días sin ventilador, en comparación con los pacientes que usaron SO o VNI.³⁰ Además, después de ajustar por Propensity Score, CNAF-VNI se asoció de forma independiente con las tasas de supervivencia, mientras que la tasa de IOT fue similar para ambos grupos.

Período post-quirúrgico

En una revisión sistemática y metaanálisis, Lu et al.⁷⁵ observaron que el empleo de CNAF después de la cirugía se asoció, significativamente, con una reducción de la estancia hospitalaria. Estos hallazgos no se acompañaron de una reducción de la mortalidad, la reintubación o las complicaciones pulmonares. Otra revisión sistemática y metaanálisis⁷⁶ mostró que la CNAF se asoció con una tasa más baja de reintubación y una reducción de requerimiento de IMV; mientras que otro estudio⁷⁷ mostró que CNAF reduce significativamente la hipercapnia y la tasa de IOT.

En cuanto a la comodidad, se ha demostrado que en los pacientes oncológicos intervenidos de esofagectomía, el dolor de garganta y/o nariz en el grupo tratado con CNAF fue menor, mientras que la producción de esputo fue mayor y la estancia hospitalaria total fue menor. Además, la CNAF disminuyó la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica y la FC, aumentó la PaO₂ y la SpO₂ en el período posoperatorio.⁷⁸

CNAF como adyuvante de la intubación orotraqueal

Se han utilizado muchas técnicas de preoxigenación para alcanzar una concentración de oxígeno correcta durante el período previo a la intubación orotraqueal. Mediante el empleo de CNAF se podrían abordar situaciones como la preoxigenación (principalmente en pacientes con riesgo de desaturación), procedimientos endoscópicos, vías aéreas de difícil acceso o cirugías laríngeas. CNAF proporciona una FiO₂ al 100% y un flujo humidificado y calentado que es más confortable y tolerable, a pesar de utilizar flujos de 60 L/min, o mayores. Sin embargo, se han informado resultados contradictorios con respecto a la oxigenación apneica⁷⁹⁻⁸¹ y, por ello, se ha propuesto el uso de ventilación no invasiva combinada con CNAF.⁸² Un estudio reciente que evaluó la oxigenación, usando CNAF durante una inducción de secuencia rápida, mostró menor desaturación en comparación con una preoxigenación con máscara facial convencional.⁸³ Estos resultados fueron diferentes a los informados en pacientes sometidos a bloqueos neuromusculares (en cuanto al mantenimiento de la PaO₂ y la PaCO₂).⁸⁴ Finalmente, la CNAF parece proporcionar una preoxigenación rápida y segura en personas obesas antes de la anestesia general,⁸⁵ pero en mujeres embarazadas parece no ser recomendable como herramienta de preoxigenación.⁸⁶

Monitorización

Existen múltiples estrategias de monitorización, la mayoría basadas en índices o parámetros clínicos fáciles de evaluar.⁸⁷ (Tabla 1).

Tabla 1.

Resumen de algunos de los estudios más representativos sobre los efectos de la CNAF.

Estudio / Autor	Objetivo	Pacientes (n)	Resultados
Terapia de oxígeno nasal de alto flujo versus máscara Venturi después de la extubación. Efectos sobre la oxigenación, la comodidad y el resultado clínico <i>Maggiore, SM, et al.</i>	Comparar los efectos de la máscara Venturi y la CNAF sobre la relación PaO ₂ /FiO ₂ después de la extubación. Criterios de valoración secundarios: evaluar los efectos sobre el malestar del paciente, eventos adversos y los resultados clínicos.	105 pacientes con PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 inmediatamente antes de la extubación. Venturi (n 52) o CNAF (n 53)	En comparación con la máscara Venturi, CNAF da mejor oxigenación para la misma FiO ₂ después de la extubación. El uso de CNAF se asocia con una mayor comodidad, menos desaturaciones y desplazamientos de interfaz, y una menor tasa de reintubación.
Soporte óptimo mediante cánula nasal de alto flujo en insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda: efectos del aumento de las tasas de flujo <i>Mauri T et al.</i>	Evaluar los efectos de CNAF administrada a una velocidad de flujo creciente sobre el esfuerzo inspiratorio, el WOB, la ventilación por minuto, los volúmenes pulmonares, la compliancia dinámica y la oxigenación en pacientes con IRAh	Estudio prospectivo aleatorizado cruzado con 17 pacientes	Una tasa de flujo creciente disminuyó progresivamente el esfuerzo inspiratorio y mejoró la aireación pulmonar, la compliancia dinámica y la oxigenación.
Efectos de la cánula nasal de alto flujo sobre el trabajo respiratorio en pacientes que se recuperan de insuficiencia respiratoria aguda <i>Delorme M et al.</i>	Evaluar los efectos de CNAF sobre los índices de esfuerzo respiratorio (variaciones de la presión esofágica, producto de presión-tiempo esofágico/min y WOB/min)	Estudio aleatorizado controlado cruzado en 12 pacientes	CNAF a 60 L/min, reduce significativamente los índices de esfuerzo respiratorio en pacientes que se recuperan de IRA. Este efecto se asocia con una mejoría en la mecánica respiratoria.
El papel de la cánula nasal de alto flujo como estrategia de soporte respiratorio en adultos: una guía de práctica clínica <i>Rochweg B et al.</i>	Recomendaciones basadas en evidencia con respecto al empleo de CNAF en varios entornos clínicos.		Esta guía de práctica clínica sintetiza la mejor evidencia actual en cuatro recomendaciones para el uso de CNAF en pacientes con IRAh después de la extubación, en el período de periintubación y en período postquirúrgico
La terapia de apoyo con cánulas nasales de alto flujo humidificadas mejora los resultados en los receptores de trasplante de pulmón readmitidos en la unidad de cuidados intensivos debido a insuficiencia respiratoria aguda <i>Roca O et al.</i>	Determinar la eficacia de la CNAF en pacientes con trasplante de pulmón readmitidos en la UCI debido a IRA.	37 pacientes trasplantados	CNAF es factible y segura y puede disminuir la necesidad de ventilación mecánica en estos pacientes
Oxígeno de alto flujo a través de cánula nasal en insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda <i>Frat JP et al.</i>	Se debate si la VNI debe administrarse en pacientes con IRA hipoxémica. La terapia con CNAF puede ofrecer una alternativa en pacientes con hipoxemia.	310 pacientes	En pacientes con IRAh no hipercápnica, el tratamiento con CNAF, oxígeno estándar o VNI no resultó en tasas de intubación significativamente diferentes. Hubo una diferencia significativa a favor de CNAF en la mortalidad a los 90 días.

Estudio / Autor	Objetivo	Pacientes (n)	Resultados
Un ensayo controlado aleatorio de oxígeno nasal de alto flujo (Optiflow) como parte de un programa de recuperación mejorado después de una cirugía de resección pulmonar <i>Ansari BM et al.</i>	Evaluar el uso rutinario de CNAF en pacientes sometidos a cirugía torácica.	59 pacientes fueron asignados aleatoriamente a CNAF (n 28) u oxígeno estándar (n 31)	La CNAF profiláctica, cuando se incorporó a un programa de recuperación mejorada, no mejoró los resultados de la prueba de caminata de 6 minutos, pero se asoció con una menor duración de la estadía en el hospital y una mayor satisfacción después de la resección pulmonar, en comparación con el oxígeno estándar.
Oxígeno de cánula nasal de alto flujo en adultos: una evaluación basada en la evidencia <i>Draco MG</i>	Evaluar CNAF en términos de suministro de O ₂ y eliminación de CO ₂ dependiente del flujo, WOB y demanda inspiratoria durante la IRA		Esta revisión examina la evidencia de la oxigenación CNAF, incluido un enfoque en los efectos en la fisiología respiratoria y las claves para adaptar el flujo a escenarios clínicos específicos.
Índice ROX como predictor del éxito de la terapia con cánula nasal de alto flujo en la insuficiencia respiratoria aguda por SARS-CoV-2 <i>Ferrer S et al.</i>	Determinar si el índice ROX podría predecir el éxito de la terapia CNAF en pacientes con IRA debido a neumonía por SARS-CoV-2.	85 pacientes	El índice ROX a las 24 h con un punto de corte de 5,35 predice el éxito de la CNAF en pacientes con IRA inducida por SARS-Cov-2.
Efecto de la oxigenoterapia de alto flujo frente a la oxigenoterapia convencional sobre la ventilación mecánica invasiva y la recuperación clínica en pacientes con COVID-19 grave: un ensayo clínico aleatorizado <i>Ospina-Tascón GA et al.</i>	Determinar el efecto de la oxigenoterapia de alto flujo a través de una cánula nasal en comparación con la oxigenoterapia convencional sobre la necesidad de intubación endotraqueal y la recuperación clínica en pacientes con COVID-19 grave.	Los pacientes fueron asignados al azar para recibir oxígeno de alto flujo a través de una cánula nasal (n = 109) u oxigenoterapia convencional (n = 111).	El uso de CNAF redujo significativamente la necesidad de soporte de ventilación mecánica y el tiempo de recuperación clínica en comparación con la oxigenoterapia convencional de bajo flujo.
Efecto de las estrategias respiratorias no invasivas sobre la intubación o la mortalidad entre pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda y COVID-19 <i>Perkins GD et al.</i>	¿Cuál es el efecto de las estrategias respiratorias no invasivas que usan CPAP o CNAF, en comparación con una estrategia inicial de oxigenoterapia convencional, sobre el riesgo de intubación traqueal o mortalidad entre adultos hospitalizados con IRAh debido a COVID-19?	1273 pacientes	Una estrategia inicial de CPAP redujo significativamente el riesgo de IOT o mortalidad en comparación con la oxigenoterapia convencional, pero no hubo diferencias significativas entre una estrategia inicial de CNAF en comparación con la oxigenoterapia convencional.
Posicionamiento en decúbito prono despierto para la insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda por COVID-19: un metaensayo aleatorizado, controlado, multinacional y abierto <i>Ehrmann S et al.</i>	Evaluar la eficacia del posicionamiento en decúbito prono despierto para prevenir la intubación o la muerte en pacientes con COVID-19 grave	Se incluyeron 1126 pacientes y se asignaron aleatoriamente a posición prona despierto (n=567) o atención estándar (n=559)	El prono vigil en pacientes con IRAh debido a COVID-19 reduce la incidencia de falla del tratamiento y la necesidad de intubación sin ninguna señal de daño.

Estudio / Autor	Objetivo	Pacientes (n)	Resultados
Impacto del tiempo de exposición en posición boca abajo despierto en los resultados clínicos de pacientes con insuficiencia respiratoria aguda relacionada con COVID-19 tratados con oxígeno nasal de alto flujo: un estudio de cohorte multicéntrico <i>Esperatti, M et al.</i>	Evaluar el efecto del prono vigil sobre el riesgo de IOT y mortalidad hospitalaria en pacientes con IRA relacionada con COVID-19 tratados con CNAF y analizar los efectos de diferentes tiempos de exposición al prono vigil	Se incluyeron 335; 187 (56%) toleraron prono vigil durante [mediana (p25-75)] 12 (9-16) h/día y 148 (44%) sirvieron como controles.	En la población de estudio, el prono vigil durante ≥ 6 h/día redujo el riesgo de IOT, y la exposición ≥ 8 h/d redujo el riesgo de mortalidad hospitalaria.
El alto flujo nasal elimina el CO ₂ de las vías respiratorias inferiores <i>Bräunlich J et al.</i>	Ilustrar el mecanismo de lavado de CO ₂ para que sea efectivo, incluso en la parte inferior de las vías respiratorias, mediante un modelo animal	Pulmones de ovejas	La CNAF redujo el CO ₂ en las vías respiratorias inferiores y en el espacio traqueal. Los cambios en el CO ₂ dependían del flujo. También hubo un aumento en la presión de las vías respiratorias en estos entornos.
La oxigenoterapia con cánula nasal de alto flujo puede ser eficaz para los pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda con hipercapnia: un estudio retrospectivo de cohortes emparejadas por puntuación de propensión <i>Bae SH et al.</i>	Investigar la efectividad de la CNAF en pacientes con IRAh y con hipercapnia en comparación con aquellos sin hipercapnia.	862 pacientes (202 se incluyeron en el grupo hipercápnic)	En IRAh con condiciones subyacentes, la CNAF podría ser útil para pacientes con hipercapnia.
Terapia nasal de alto flujo en pacientes inmunocomprometidos con insuficiencia respiratoria aguda: revisión sistemática y metanálisis <i>Cortegiani A et al.</i>	Revisión sistemática y metanálisis para abordar el papel de la CNAF en comparación con la oxigenoterapia estándar en pacientes inmunocomprometidos ingresados en UCI con IRA	872 pacientes	Ningún beneficio de HFNC sobre la mortalidad en pacientes inmunocomprometidos con IRA. Sin embargo, la CNAF se asoció con una tasa de intubación más baja
Efecto de la oxigenoterapia con cánula nasal de alto flujo en sujetos inmunocomprometidos con insuficiencia respiratoria aguda <i>Kang H et al.</i>	Metanálisis para evaluar el efecto de la CNAF en pacientes inmunocomprometidos con IRA frente a oxígeno convencional y VNI.	2167 pacientes	CNAF puede ser una alternativa factible a la VNI, con tasas de intubación más bajas y sin mayor riesgo de infecciones adquiridas en la UCI en comparación con el oxígeno estándar. Sin embargo, CNAF no pareció reducir la mortalidad en sujetos inmunocomprometidos con IRA en comparación con otras terapias no invasivas.
El efecto de la oxigenoterapia nasal de alto flujo sobre las complicaciones pulmonares posoperatorias y la duración de la estancia hospitalaria en pacientes posoperatorios: una revisión sistemática y un metanálisis <i>Lu y otros</i>	Evaluar el efecto de la CNAF sobre la duración de la estancia hospitalaria y las complicaciones pulmonares posoperatorias en pacientes posoperatorios adultos.	2568 pacientes	Entre los pacientes posoperatorios, la CNAF reduce significativamente la duración de la estancia hospitalaria.

Estudio / Autor	Objetivo	Pacientes (n)	Resultados
Cánula nasal de alto flujo en el postoperatorio inmediato: revisión sistemática y metanálisis <i>Chaudhuri D y otros</i>	Evaluar los datos que examinan el uso rutinario de CNAF en el período posoperatorio inmediato.	2201 pacientes	La CNAF profiláctica reduce la reintubación y el aumento del soporte respiratorio en comparación con el oxígeno estándar en el período posoperatorio inmediato después de cirugía cardiotorácica.
La oxigenación apneica se asocia con una reducción de la incidencia de hipoxemia durante la RSI de pacientes con hemorragia intracraneal en el servicio de urgencias <i>Sakles JC et al.</i>	Evaluar la oxigenación apneica puede reducir la ocurrencia de desaturación de oxígeno durante la intubación emergente	127 pacientes	Los pacientes que recibieron oxigenación apneica tenían 7 veces menos probabilidades de saturación de oxígeno < 90% durante la intubación en comparación con los pacientes que no recibieron
El éxito del primer paso sin hipoxemia aumenta con el uso de la oxigenación apneica durante la intubación de secuencia rápida en el departamento de emergencias <i>Sakles JC et al.</i>	Determinar el efecto de la oxigenación apneica sobre el éxito del primer paso sin hipoxemia en pacientes adultos sometidos a intubación de secuencia rápida (RSI) en el servicio de urgencias	635 pacientes	Los resultados sugieren que el uso de la oxigenación apneica tiene el potencial de aumentar la seguridad de la RSI al reducir el número de intentos de intubación y la incidencia de hipoxemia.
Predicción del éxito de la cánula nasal de alto flujo en pacientes con neumonía e insuficiencia respiratoria hipoxémica: la utilidad del índice ROX <i>Roca J et al.</i>	Describir predictores tempranos y desarrollar una herramienta de predicción que identifique con precisión la necesidad de ventilación mecánica en pacientes con neumonía con IRAh tratados con CNAF	157 pacientes	En pacientes con IRA y neumonía, el índice ROX puede identificar pacientes con bajo riesgo de fracaso de la CNAF en los que la terapia puede continuar después de 12 horas.

El índice ROX (calculado como $[SpO_2/FiO_2]/FR$) se utilizó para predecir el éxito de la terapia 12 h después de iniciar el tratamiento con CNAF, siendo 4,88 el valor de referencia.⁸⁸ Una evaluación posterior mostró valores similares.⁸⁹ Otros autores propusieron una modificación a este índice.⁹⁰ Además, la inclusión de la FC mostró una asociación significativa de un valor mayor a 8,00 a las 10 h de iniciar la terapia con CNAF y un menor riesgo de fracaso.⁸⁶ Se han reportado puntos de corte para este índice y diferentes tiempos de evaluación, pero hasta la fecha no hay consenso sobre el momento exacto en el que debe evaluarse.^{36,91,92} Se ha propuesto un índice que incluye FC y SpO_2 para predecir el fracaso y el requerimiento de IOT, que mostró una mayor precisión, en pacientes con hipercapnia moderada.⁵³ La taquipnea sostenida se ha asociado con la fatiga de los músculos respiratorios en pacientes críticos y con la necesidad de IMV y, por sí sola, es un factor asociado con la falla de la CNAF en pacientes con COVID-19.⁹³

Debido a su medición simple y no invasiva, el índice ROX es el puntaje de predicción más estudiado y extendido; sin embargo, se deben considerar algunas limitaciones y controversias sobre el punto de corte real o cuándo debe evaluarse.^{6,95} Finalmente, para determinar el riesgo de intubación en pacientes con CNAF, se ha propuesto la evaluación del WOB⁹⁴ y la capacidad de la puntuación HACOR, reportando una capacidad predictiva moderada.⁹² Ningún índice mostró superioridad sobre los demás.

Riesgos potenciales asociados al empleo de CNAF

Los pacientes con SDRA y con ventilación espontánea podrían empeorar su estado clínico y estar en riesgo de P-SILI debido al esfuerzo inspiratorio excesivo.¹³ Además, CNAF puede enmas-

carar un deterioro en la relación ventilación/perfusión y la presencia de un efecto Haldane oculto secundario al lavado de espacio muerto anatómico y reducción del CO₂. Esta situación podría desencadenar una hipoxemia silenciosa y una falsa percepción de mejoría clínica. Como se postula, los pacientes pueden mostrar fatiga de los músculos respiratorios, disfunción cardíaca e insuficiencia orgánica y desencadenar peores resultados.¹⁸

Uno de los principales temores es el retraso de la intubación. Un estudio publicado recientemente mostró que la intubación tardía se asocia con una mayor mortalidad,⁹⁶ mientras que otro⁹⁷ mostró una tasa de mortalidad del 27,3% en pacientes con CNAF, que requirieron IMV más tarde. Finalmente, un estudio⁹⁸ informó una menor mortalidad en aquellos pacientes que fueron intubados temprano en comparación con aquellos que se sometieron a IOT más tarde.

Conclusión

La CNAF se ha popularizado en los últimos años, siendo una de las principales estrategias de tratamiento de la IRAh. Los resultados reportados en otros escenarios clínicos han mostrado variaciones, según el diseño del estudio y la población, y han determinado que los pacientes deben ser cuidadosamente seleccionados. Su seguimiento, a pie de cama y no invasivo, parece sencillo pero debe interpretarse teniendo en cuenta la fisiopatología subyacente de la enfermedad. La evidencia parece apoyar que su empleo correcto puede estar asociado a una menor morbi-mortalidad.

Financiamiento: los autores declaran que el trabajo no tuvo financiamiento.

Conflictos de interés: los autores declaran que no tienen conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Contribuciones de los autores: AG: concepción y diseño original. AG, JMNS, CG, ORPN, AD: preparación del material, recolección y análisis de información. AG: primera versión del manuscrito. AG, AD, CG, EZL, ORPN, JMNS: colaboración en el resto de las versiones. AG, AD, CG, EZL, ORPN, JMNS: aprobación versión final del manuscrito.

El Editor en Jefe, Dr. Carlos Luna, realizó el seguimiento del proceso de revisión y aprobó este artículo.

Referencias

1. Maggiore SM, Idone FA, Vaschetto R et al. Nasal high-flow versus Venturi mask oxygen therapy after extubation. Effects on oxygenation, comfort, and clinical outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 282-288. Doi: 10.1164/rccm.201402-0364OC.
2. Mauri T, Turrini C, Eronia N et al. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 1207-1215. Doi: 10.1164/rccm.201605-0916OC.
3. Chanques G, Riboulet F, Molinari N et al. Comparison of three high flow oxygen therapy delivery devices: a clinical physiological cross-over study. *Minerva Anestesiol* 2013; 79: 1344-1355.
4. Parke RL, McGuinness SP. Pressures delivered by nasal high flow oxygen during all phases of the respiratory cycle. *Respir Care* 2013; 58: 1621-1624. Doi: 10.4187/respcare.02358.
5. Guérin C, Cour M, Degivry F, Argaud L, Louis B. A Bench Comparison of the Effect of High-Flow Oxygen Devices on Work of Breathing. *Respir Care* 2022 5:respcare.09889. Doi: 10.4187/respcare.09889.
6. Mauri T, Alban L, Turrini C et al. Optimum support by high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure: effects of increasing flow rates. *Intensive Care Med* 2017; 43: 1453-1463. Doi: 10.1007/s00134-017-4890-1.
7. Dewan NA, Bell CW. Effect of low flow and high flow oxygen delivery on exercise tolerance and sensation of dyspnea. A study comparing the transtracheal catheter and nasal prongs. *Chest* 1994;105(4):1061-5. Doi: 10.1378/chest.105.4.1061.
8. Shepard JW Jr, Burger CD. Nasal and oral flow-volume loops in normal subjects and patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1990;142(6 Pt 1):1288-93. Doi: 10.1164/ajrccm/142.6_Pt_1.1288.
9. Moller W, Celik G, Feng S et al. Nasal high flow clears anatomical dead space in upper airway models. *J Appl Physiol* (1985) 2015; 118: 1525-1532.
10. Moller W, Feng S, Domanski U et al. Nasal high flow reduces dead space. *J Appl Physiol* (1985) 2017; 122: 191-197.
11. Vargas F, Saint-Leger M, Boyer A, Bui NH, Hilbert G. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula Oxygen in Critical Care Subjects. *Respir Care* 2015; 60: 1369-1376. Doi: 10.4187/respcare.03814.
12. Delorme M, Bouchard PA, Simon M, Simard S, Lellouche F. Effects of High-Flow Nasal Cannula on the Work of Breathing in Patients Recovering From Acute Respiratory Failure. *Crit Care Med* 2017; 45: 1981-1988. Doi: 10.1097/CCM.0000000000002693.
13. Brochard L. Ventilation-induced lung injury exists in spontaneously breathing patients with acute respiratory failure: Yes. *Intensive Care Med* 2017; 43: 250-252. Doi: 10.1007/s00134-016-4645-4.
14. Hernandez G, Vaquero C, Gonzalez P et al. Effect of Postextubation High-Flow Nasal Cannula vs Conventional Oxygen Therapy on Reintubation in Low-Risk Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 1354-1361.

15. Tiruvoipati R, Lewis D, Haji K, Botha J. High-flow nasal oxygen vs high-flow face mask: a randomized crossover trial in extubated patients. *J Crit Care* 2010; 25: 463-468. Doi: 10.1016/j.jcrrc.2009.06.050.
16. Rittayamai N, Tscheikuna J, Rujjwit P. High-flow nasal cannula versus conventional oxygen therapy after endotracheal extubation: a randomized crossover physiologic study. *Respir Care* 2014 Apr;59(4):485-90. Doi: 10.4187/respcare.02397.
17. Ricard JD, Roca O, Lemiale V et al. Use of nasal high flow oxygen during acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2020;46:2238-2247. Doi: 10.1007/s00134-020-06228-7.
18. Masclans JR, Pérez-Terána P, Roca O. The role of high flow oxygen therapy in acute respiratory failure. Doi: [10.1016/j.me-din.2015.05.009](https://doi.org/10.1016/j.me-din.2015.05.009).
19. Rochweg B, Einav S, Chaudhuri D et al. The role for high flow nasal cannula as a respiratory support strategy in adults: a clinical practice guideline. *Intensive Care Med* 2020;46(12):2226-2237. Doi: 10.1007/s00134-020-06312-y.
20. Helviz Y, Einav S. A Systematic Review of the High-flow Nasal Cannula for Adult Patients. *Critical Care* 2018; 22:71. Doi: [10.1186/s13054-018-1990-4](https://doi.org/10.1186/s13054-018-1990-4)
21. Liang S, Liu Z, Qin Y, Wu Y. The effect of high flow nasal oxygen therapy in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med* 2021; 15: 1335- 1345. Doi: 10.1080/17476348.2021.1937131.
22. Ou X, Hua Y, Liu J, Gong C, Zhao W. Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy in adults with acute hypoxic respiratory failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2017;189:E260-7. Doi: 10.1503/cmaj.160570.
23. Roca O, de Acilu MG, Caralt B et al. Humidified high flow nasal cannula supportive therapy improves outcomes in lung transplant recipients readmitted to the intensive care unit because of acute respiratory failure. *Transplantation* 2015; 99:1092-1098
24. Frat JP, Thille AW, Mercat A et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015; 372(23):2185-2196. Doi: 10.1056/NEJMoa1503326.
25. Rochweg B, Granton D, Wang DX et al. High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2019; 45:563-572. Doi: 10.1007/s00134-019-05590-5.
26. Doshi P, Whittle JS, Bublewicz M et al. High-velocity nasal insufflation in the treatment of respiratory failure: a randomized clinical trial. *Ann Emerg Med* 2018; 72:73-83.e5.
27. Ni YN, Luo J, Yu H et al. Can high-flow nasal cannula reduce the rate of endotracheal intubation in adult patients with acute respiratory failure compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation? A systematic review and meta-analysis. *Chest* 2017; 151: 764- 775. Doi: 10.1016/j.chest.2017.01.004.
28. Monro-Somerville T, Sim M, Ruddy J et al. The effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy on mortality and intubation rate in acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2017; 45:e449-e456. Doi: 10.1097/CCM.0000000000002091.
29. Mokart D, Geay C, Chow-Chine L et al. High-flow oxygen therapy in cancer patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2015; 41: 2008-2010. Doi: 10.1007/s00134-015-3994-8.
30. Ansari BM, Hogan MP, Collier TJ et al. A Randomized Controlled Trial of High-Flow Nasal Oxygen (Optiflow) as Part of an Enhanced Recovery Program After Lung Resection Surgery. *Ann Thorac Surg* 2016; 101: 459-464. Doi: 10.1016/j.athoracsurg.2015.07.025.
31. Futier E, Paugam-Burtz C, Godet T et al. Effect of early postextubation high-flow nasal cannula vs conventional oxygen therapy on hypoxaemia in patients after major abdominal surgery: a French multicentre randomised controlled trial (OPERA). *Intensive Care Med* 2016; 42: 1888- 1898. Doi: 10.1007/s00134-016-4594-y.
32. Ni YN, Luo J, Yu H et al. Can high-flow nasal cannula reduce the rate of reintubation in adult patients after extubation? A meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2017; 17: 142.
33. Drake MG. High-Flow Nasal Cannula Oxygen in Adults: An Evidence-based Assessment. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15: 145-155.
34. Fernandez R, Subira C, Frutos-Vivar F et al. High-flow nasal cannula to prevent postextubation respiratory failure in high-risk non-hypercapnic patients: a randomized multicenter trial. *Ann Intensive Care* 2017; 7: 47. Doi: 10.1186/s13613-017-0270-9.
35. Chen L, Li HL, Brochard L. High-flow nasal cannula in postextubation management. *J Thorac Dis* 2016; 8: E1013-E1016.
36. Hu M, Zhou Q, Zheng R et al et al. Application of high-flow nasal cannula in hypoxic patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med* 2020;20(1):324. Doi: 10.1186/s12890-020-01354-w.
37. Delbove A, Foubert A, Mateos F, Guy T, Gousseff M. High flow nasal cannula oxygenation in COVID-19 related acute respiratory distress syndrome: a safe way to avoid endotracheal intubation? *Ther Adv Respir Dis* 2021;15:17534666211019555. Doi: 10.1177/17534666211019555.
38. Zhao Z, Cao H, Cheng Q, Li N, Zhang S, Ge Q. Effect of noninvasive positive pressure ventilation and high-flow nasal cannula oxygen therapy on the clinical efficacy of coronavirus disease 2019 patients with acute respiratory distress syndrome. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2021;33(6):708-713. Doi: 10.3760/cma.j.cn121430-20210104-00002.
39. Colaianni-Alfonso N, Montiel G, Castro-Savat M et al. Combined Noninvasive Respiratory Support Therapies to Treat COVID-19. *Respir Care* 2021;66(12):1831-1839. Doi: 10.4187/respcare.09162.
40. Ferrer S, Sancho J, Bocigas I, Bures E, Mora H, Monclou E. ROX index as predictor of high flow nasal cannula therapy success in acute respiratory failure due to SARS-CoV-2. *Respir Med* 2021;189:106638. Doi: 10.1016/j.rmed.2021.106638.
41. Garner O, Dongarwar D, Salihi HM et al. Predictors of failure of high flow nasal cannula failure in acute hypoxic respiratory failure due to COVID-19. *Respir Med* 2021;185:106474. Doi: 10.1016/j.rmed.2021.106474.
42. Duan J, Chen B, Liu X et al. Use of high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in patients with COVID-19: A multicenter observational study. *Am J Emerg Med* 2021;46:276-281. Doi: 10.1016/j.ajem.2020.07.071.
43. Teng XB, Shen Y, Han MF, Yang G, Zha L, Shi JF. The value of high-flow nasal cannula oxygen therapy in treating novel coronavirus pneumonia. *Eur J Clin Invest* 2021;51(3):e13435. Doi: 10.1111/eci.13435.
44. Ospina-Tascón GA, Calderón-Tapia LE, García AF et al. Effect of High-Flow vs Conventional Oxygen Therapy on Invasive Mechanical Ventilation and Recovery in Severe COVID-19. *JAMA* 2021;326(21):2161-2171.
45. Perkins GD, Ji C, Connolly BA et al. An adaptive randomized controlled trial of non-invasive respiratory strategies in acute respiratory failure patients with COVID-19. 2021. MedRxiv (preprint) Doi: [10.1101/2021.08.02.21261379](https://doi.org/10.1101/2021.08.02.21261379)
46. Gallardo A, Dévoli AP, Arévalo GEB et al. High-Flow Nasal Cannula and Standard Oxygen in Acute Hypoxic Respiratory Failure Due to COVID-19. *Respir Care* 2022; 19:respcare.10019. Doi: 10.4187/respcare.10019.
47. Crimi C, Noto A, Madotto F 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;thoraxjnl-2022-218806. Doi: 10.1136/thoraxjnl-2022-218806.
48. Ehrmann S, Li J, Ibarra-Estrada M et al. Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial. *Lancet Respir Med* 2021;9(12):1387-1395. Doi:10.1016/S2213-2600(21)00356-8
49. Perez-Nieto OR, Escarraman-Martinez D, Guerrero-Gutierrez MA et al. Awake prone positioning and oxygen therapy in patients with COVID-19: The APRONOX study [published online ahead of print, 2021 Jul 15]. *Eur Respir J* 2021;2100265. Doi:10.1183/13993003.00265-2021.
50. Esperatti M, Busico M, Fuentes N et al. Impact of exposure time in awake prone positioning on clinical outcomes of patients with COVID-19-related acute respiratory failure treated with high-flow nasal oxygen: a multicenter cohort study. *Crit Care* 2022;26(1):16. Doi: 10.1186/s13054-021-03881-2.
51. Pérez-Nieto OR, Guerrero-Gutiérrez MA, Deloya-Tomas E, Namendys-Silva SA. Prone positioning combined with high-flow nasal cannula in severe noninfectious ARDS. *Crit Care* 2020;24(1):114. Doi:10.1186/s13054-020-2821-y
52. Kaur R, Vines DL, Mirza S et al. Early versus late awake prone positioning in non-intubated patients with COVID-19. *Crit Care* 2021;25: 340. Doi: 10.1186/s13054-021-03761-9.
53. Bräunlich J, Goldner F, Wirtz H. Nasal highflow eliminates CO₂ from lower airways. *Respir Physiol Neurobiol* 2017;242: 86-8.

54. Fricke K, Tatkov S, Domanski U, Franke KJ, Nilius G, Schneider H. Nasal high flow reduces hypercapnia by clearance of anatomical dead space in a COPD patient. *Respir Med Case Rep* 2016;19:115-117. Doi:10.1016/j.rmcr.2016.08.010.
55. Kim ES, Lee H, Kim SJ et al. Effectiveness of high-flow nasal cannula oxygen therapy for acute respiratory failure with hypercapnia. *J Thorac Dis* 2018;10(2):882-888. Doi:10.21037/jtd.2018.01.125
56. Alnajada A, Blackwood B, Mobrad A, Akhtar A, Shyamsundar M. High-flow nasal cannula therapy for initial oxygen administration in acute hypercapnic respiratory failure: study protocol of randomised controlled unblinded trial. *BMJ Open Respir Res* 2021;8(1):e000853. Doi:10.1136/bmjresp-2020-000853.
57. Su L, Zhao Q, Liu T, Xu Y, Li W, Zhang A. Efficacy of High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy in Patients with Mild Hypercapnia. *Lung* 2021; 199: 447-456. Doi:10.1007/s00408-021-00472-4
58. Nam KH, Kang HK, Lee SS et al. Effects of high-flow nasal cannula in patients with mild to moderate hypercapnia: a prospective observational study. *Acute and Critical Care* 2021;36(3):249-255. Doi: [10.4266/acc.2020.01102](https://doi.org/10.4266/acc.2020.01102).
59. Lee MK, Choi J, Park B et al. High flow nasal cannulae oxygen therapy in acute-moderate hypercapnic respiratory failure. *The Clinical Respiratory Journal* 2018; 12(6): 2046–2056. Doi:10.1111/crj.12772.
60. McKinstry S, Pilcher J, Bardsley G et al. Nasal high flow therapy and PtCO₂ in stable COPD: A randomized controlled cross-over trial. *Respirology* 2018;23(4):378-384. Doi: 10.1111/resp.13185.
61. Plotnikow GA, Accoce M, Fredes S et al. [High-Flow Oxygen Therapy Application in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients With Acute Hypercapnic Respiratory Failure: A Multicenter Study](https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000337). *Crit Care Explor* 2021;3(2):e0337. Doi: 10.1097/CCE.0000000000000337.
62. Sun J, Li Y, Ling B et al. High flow nasal cannula oxygen therapy versus non-invasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease with acute-moderate hypercapnic respiratory failure: an observational cohort study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:1229-1237. Doi: 10.2147/COPD.S206567.
63. Kim ES, Lee H, Kim SJ et al. Effectiveness of high-flow nasal cannula oxygen therapy for acute respiratory failure with hypercapnia. *Journal of Thoracic Disease* 2018; 10(2): 882–888. Doi:10.21037/jtd.2018.01.125
64. Bae SH, Han M, Kim C et al. High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy Can Be Effective for Patients in Acute Hypoxemic Respiratory Failure with Hypercapnia: a Retrospective, Propensity Score-Matched Cohort Study. *J Korean Med Sci* 2020;35(10):e67. Doi: 10.3346/jkms.2020.35.e67.
65. Ovtcharenko N, Ho E, Alhazzani W et al. High-flow nasal cannula versus non-invasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2022; 26: 348. Doi: [10.1186/s13054-022-04218-3](https://doi.org/10.1186/s13054-022-04218-3).
66. Tan D, Walline JH, Ling B et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy versus non-invasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease patients after extubation: a multicenter, randomized controlled trial. *Crit Care* 2020;24(1):489. Doi:10.1186/s13054-020-03214-9.
67. Lim BL, Ng WM, Lee WF. High flow nasal cannula oxygen versus noninvasive ventilation in adult acute respiratory failure: a systematic review of randomized-controlled trials. *Eur J Emerg Med* 2019;26(1):9-18. Doi: 10.1097/MEJ.0000000000000557.
68. Cortegiani A, Crimi C, Sanfilippo F et al. High flow nasal therapy in immunocompromised patients with acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2019;50:250-256. Doi: 10.1016/j.jcrc.2018.12.015.
69. Kang H, Zhao Z, Tong Z. Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy in immunocompromised subjects with acute respiratory failure. *Respir Care* 2020;65(3):369-376. Doi:10.4187/respcare.07205.
70. Zayed Y, Banifadel M, Barbarawi M et al. Noninvasive Oxygenation Strategies in Immunocompromised Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Intensive Care Med* 2020;35(11):1216-1225. Doi: 10.1177/0885066619844713.
71. Wang Y, Ni Y, Sun J, Liang Z. Use of High-Flow Nasal Cannula for Immunocompromise and Acute Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Emerg Med* 2020;58(3):413-423. Doi: 10.1016/j.jemermed.2020.01.016.
72. Cortegiani A, Crimi C, Sanfilippo F. High flow nasal therapy in immunocompromised patients with acute respiratory failure: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2019;50:250-256. Doi: 10.1016/j.jcrc.2018.12.015.
73. Lemiale V, De Jong A, Dumas G et al; Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire du patient d'Onco-Hématologie (GRRR-OH). Oxygenation Strategy During Acute Respiratory Failure in Critically-Ill Immunocompromised Patients. *Crit Care Med* 2020;48(9):e768-e775. Doi: 10.1097/CCM.00000000000004456.
74. Coudroy R, Frat JP, Ehrmann S et al; REVA Network. High-flow nasal oxygen therapy alone or with non-invasive ventilation in immunocompromised patients admitted to ICU for acute hypoxemic respiratory failure: the randomised multicentre controlled FLORALI-IM protocol. *BMJ Open* 2019;9(8):e029798. Doi: 10.1136/bmjopen-2019-029798.
75. Lu Z, Chang W, Meng S et al. The Effect of High-Flow Nasal Oxygen Therapy on Postoperative Pulmonary Complications and Hospital Length of Stay in Postoperative Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Intensive Care Med* 2020;35(10):1129-1140. Doi: 10.1177/0885066618817718.
76. Chaudhuri D, Granton D, Wang DX et al. High-Flow Nasal Cannula in the Immediate Postoperative Period. *Chest* 2020;158(5):1934–1946. Doi:10.1016/j.chest.2020.06.038.
77. Xiang G, Wu Q, Xie L et al. High flow nasal cannula versus conventional oxygen therapy in postoperative patients at high risk for pulmonary complications: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2021; 75: 613828. Doi:10.1111/ijcp.13828.
78. Xia M, Li W, Yao J et al. A postoperative comparison of high-flow nasal cannula therapy and conventional oxygen therapy for esophageal cancer patients. *Ann Palliat Med* 2021;10(3):2530-2539. Doi: 10.21037/apm-20-1539.
79. Sakles JC, Mosier JM, Patanwala AE, Dicken JM. Apneic oxygenation is associated with a reduction in the incidence of hypoxemia during the RSI of patients with intracranial hemorrhage in the emergency department. *Intern Emerg Med* 2016;11(7):983-92. Doi: 10.1007/s11739-016-1396-8.
80. Sakles JC, Mosier JM, Patanwala AE, Arcaris B, Dicken JM. First Pass Success Without Hypoxemia Is Increased With the Use of Apneic Oxygenation During Rapid Sequence Intubation in the Emergency Department. *Acad Emerg Med* 2016;23(6):703-10. Doi: 10.1111/acem.12931.
81. Semler MW, Janz DR, Lentz RJ et al; FELLOW Investigators; Pragmatic Critical Care Research Group. Randomized Trial of Apneic Oxygenation during Endotracheal Intubation of the Critically Ill. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193(3):273-80. Doi: 10.1164/rccm.201507-1294OC.
82. Jaber S, Monnin M, Girard M et al. Apnoeic oxygenation via high-flow nasal cannula oxygen combined with non-invasive ventilation preoxygenation for intubation in hypoxaemic patients in the intensive care unit: the single-centre, blinded, randomised controlled OPTINIV trial. *Intensive Care Med* 2016;42(12):1877-1887. Doi: 10.1007/s00134-016-4588-9.
83. Lodenius A, Piehl J, Östlund A, Ullman J, Jonsson Fagerlund M. Transnasal humidified rapid-insufflation ventilatory exchange (THRIVE) vs. facemask breathing pre-oxygenation for rapid sequence induction in adults: a prospective randomised non-blinded clinical trial. *Anaesthesia* 2018;73(5):564-571. Doi: 10.1111/anae.14215.
84. Ng I, Krieser R, Mezzavia P et al. The use of Transnasal Humidified Rapid-Insufflation Ventilatory Exchange (THRIVE) for pre-oxygenation in neurosurgical patients: a randomised controlled trial. *Anaesth Intensive Care* 2018 ;46(4):360-367. Doi: 10.1177/0310057X1804600403.
85. Heinrich S, Horbach T, Stubner B, Prottegeier J, Iroschek A, Schmidt J. Benefits if heated and humidified high flow nasal oxygen for preoxygenation in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery: a randomized controlled study. *J Obes Bariatrics* 2014;1(1):7.
86. Tan PCF, Millay OJ, Leeton L, Dennis AT. High-flow humidified nasal preoxygenation in pregnant women: a prospective observational study. *Br J Anaesth* 2019;122(1):86-91. Doi: 10.1016/j.bja.2018.08.015.
87. Gallardo A, Gigliotti C, Saavedra S, [Zamarrón-López EI](https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000337), [Guerrero-Gutiérrez MA](https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000337), [Pérez-Nieto OR](https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000337). Strategies for monitoring and

- predicting failure to high-flow nasal cannula therapy in the ED. *American Journal of Emergency Medicine* 2022; 57: 183-184. Doi: 10.1016/j.ajem.2021.12.046.
88. Roca O, Messika J, Caralt B et al. Predicting success of high-flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxemic respiratory failure: The utility of the ROX index. *J Crit Care* 2016;35:200-5. Doi: 10.1016/j.jcrc.2016.05.022.
 89. Roca O, Caralt B, Messika J et al. An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal High-Flow Therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199(11):1368-1376. Doi: 10.1164/rccm.201803-0589OC.
 90. Karim HMR, Esquinas AM. Success or failure of high flow nasal oxygen therapy: ROX index is good, modified ROX may be better. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200(1):116-117.
 91. Goh KJ, Chai HZ, Ong TH et al. Early prediction of high flow nasal cannula therapy outcomes using a modified ROX index incorporating heart rate. *J Intensive Care* 2020;8:41. Doi: [10.1186/s40560-020-00458-z](https://doi.org/10.1186/s40560-020-00458-z).
 92. Valencia CF, Lucero OD, Castro OC et al. Comparison of ROX and HACOR scales to predict high-flow nasal cannula failure in patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Sci Rep* 2021;11:22559. Doi: [10.1038/s41598-021-02078-5](https://doi.org/10.1038/s41598-021-02078-5)
 93. Blez D, Soulier A, Bonnet F, Gayat E, Garnier M. Monitoring of high-flow nasal cannula for SARS-CoV-2 severe pneumonia: less is more, better look at respiratory rate. *Intensive Care Med* 2020;46(11):2094-5. Doi: 10.1007/s00134-020-06199-9.
 94. Apigo M, Schechtman J, Dhliwayo N et al. Development of a work of breathing scale and monitoring need of intubation in COVID-19 pneumonia. *Crit Care* 2020; 24: 477. Doi: [10.1186/s13054-020-03176-y](https://doi.org/10.1186/s13054-020-03176-y)
 95. Gallardo A, Zamarrón-López E, Deloya-Tomas E, Pérez-Nieto OR. Advantages and limitations of the ROX index [published online ahead of print, 2022 Mar 23]. *Pulmonology* 2022;S2531-0437(22)00071-X. Doi:10.1016/j.pulmoe.2022.02.008
 96. González J, Benítez ID, de Gonzalo-Calvo D et al. Impact of time to intubation on mortality and pulmonary sequelae in critically ill patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Crit Care* 2022;26:18. Doi: [10.1186/s13054-021-03882-1](https://doi.org/10.1186/s13054-021-03882-1).
 97. Rello J, Pérez M, Roca O et al. High-flow nasal therapy in adults with severe acute respiratory infection: a cohort study in patients with 2009 influenza A/H1N1v. *J Crit Care* 2012;27:434-439. Doi: 10.1016/j.jcrc.2012.04.006.
 98. Kang BJ, Koh Y, Lim C-M et al. Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive Care Med* 2015;41:623-632. Doi: 10.1007/s00134-015-3693-5.

RECEIVED:
December 28, 2022
ACCEPTED:
February 1, 2023

High Flow Nasal Cannula in Critically Ill Patients: a Narrative Review

Adrián Gallardo¹, Adrián Dévoli², Cinthia Gigliotti², Eder Zamarrón-López³,
Orlando R. Pérez-Nieto⁴, Juan Martín Núñez Silveira⁵

Adrián Gallardo
0000-0002-9729-4839
Adrián Dévoli
0000-0003-2865-2054
Cinthia Gigliotti
0000-0001-5799-7284
Eder Zamarrón-López
0000-0003-3117-8592
Orlando R. Pérez-Nieto
0000-0001-8817-7000
Juan Martín Núñez Silveira
0000-0002-3766-1131

1. Sanatorio Clínica Modelo de Morón, Servicio de Kinesiología, Morón, Buenos Aires, Argentina.
2. Sanatorio Clínica Modelo de Morón, Departamento de Clínica Médica Morón, Buenos Aires, Argentina.
3. Hospital General Regional IMSS N° 6, Unidad de Cuidados Intensivos, Tamaulipas, México.
4. Hospital General San Juan del Río, Unidad de Cuidados Intensivos, Querétaro, México.
5. Hospital Italiano de Buenos Aires, Unidad de Terapia Intensiva, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

CORRESPONDING AUTHOR:

Adrián Gallardo, adriankgallardo@gmail.com

Abstract

High-flow nasal cannula has become one of the main strategies for non-invasive ventilatory support in hypoxemic acute respiratory failure, mainly after the COVID-19 pandemic. However, its use extends beyond this scenario and covers different clinical conditions such as the post-extubation period, post-surgical period, hypercapnic respiratory failure and life support in immunosuppressed, trasplant or cancer patients. Manuscripts that support its application have been widely disseminated and the degree of evidence is high enough to recommend its use. Therefore, it is necessary to highlight its physiological effects such as comfort, precise fraction of inspiratory oxygen, CO₂ lavage or optimize end-expiratory lung volume to understand its mechanism of action and improve patients' outcomes.

The objective of this narrative review is to offer a brief and concise summary of the benefits of applying this therapy in different clinical scenarios without the rigid structure of a systematic review. Based on these lines, the curious reader can expand the scientific evidence that supports the use of the high-flow nasal cannula in each particular scenario.

Keywords: high flow nasal cannula, effects, benefits, pontential risk.

Introduction

Oxygen therapy delivered through high-flow nasal cannula (HFNC) has become popular for the treatment of acute respiratory failure (ARF), mostly during the COVID-19 pandemic. There is enough evidence on the physiological effects and benefits of HFNC in various scenarios and pathologies, so it is important to become familiar with its use, indications and limitations. The aim of this review is to update and summarize many of the available evidence in a simple, straightforward and concise text. Although we have not carried out a systematic search, the information included covers the most relevant aspects of this therapy.

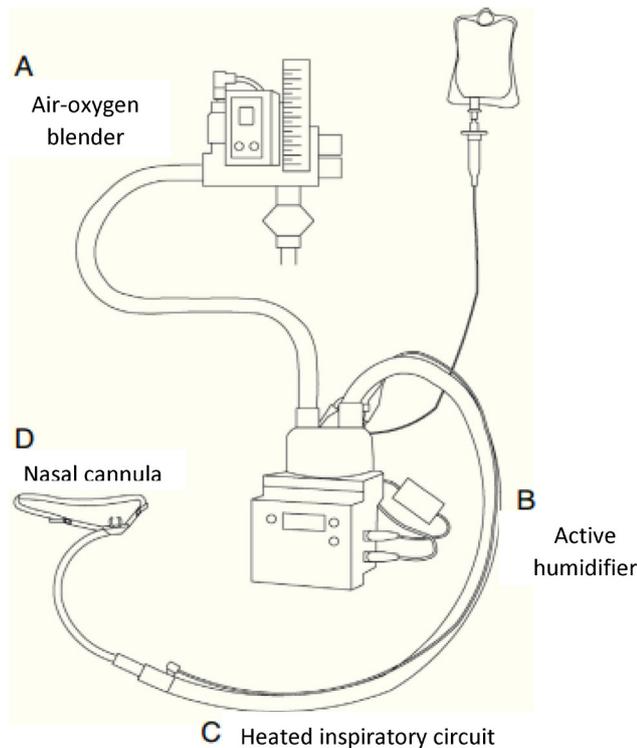
Physiological Effects

Considerable attention has been devoted to understanding the benefits and mechanisms of action of HFNC (figure 1). Unlike low-flow devices, which deliver a variable fraction of inspired oxygen (FiO₂) and can have significant leaks, high-flow devices can deliver a more accurate FiO₂.

Because the increase in FiO_2 generates an increase in the inspired pressure of oxygen and the alveolar pressure of oxygen,^{1,2} its main effect is the improvement in oxygenation, evidenced by the increase in peripheral oxygen saturation (SpO_2) and the partial pressure of oxygen in arterial blood (PaO_2).

Figure 1.

HFNC equipment and components. Modified from Masclans et al. *Medicina Intensiva* (2015)



Another effect is the generation of positive end-expiratory pressure (PEEP): nasopharyngeal pressures of 1-4 cmH_2O have been reported; if the patient breathes with his mouth open, the pressure will be lower.^{3,4} Although a recent bench study report a maximum of 1.5 cmH_2O with 60L/min.⁵ The PEEP effect could increase the end-expiratory lung volume (EELV). This effect, besides improving oxygenation, could reduce the collapse of small airways, prevent atelectasis and air trapping.^{2,6} In addition, HFNC has been shown to improve CO_2 removal and reduce ventilatory drive.⁷ Also, the high flow reduces airway resistance and provides adequate humidity and heat, reducing energy costs.⁸ For this reason, its use has been considered in chronic obstructive pulmonary disease (COPD).^{9,10}

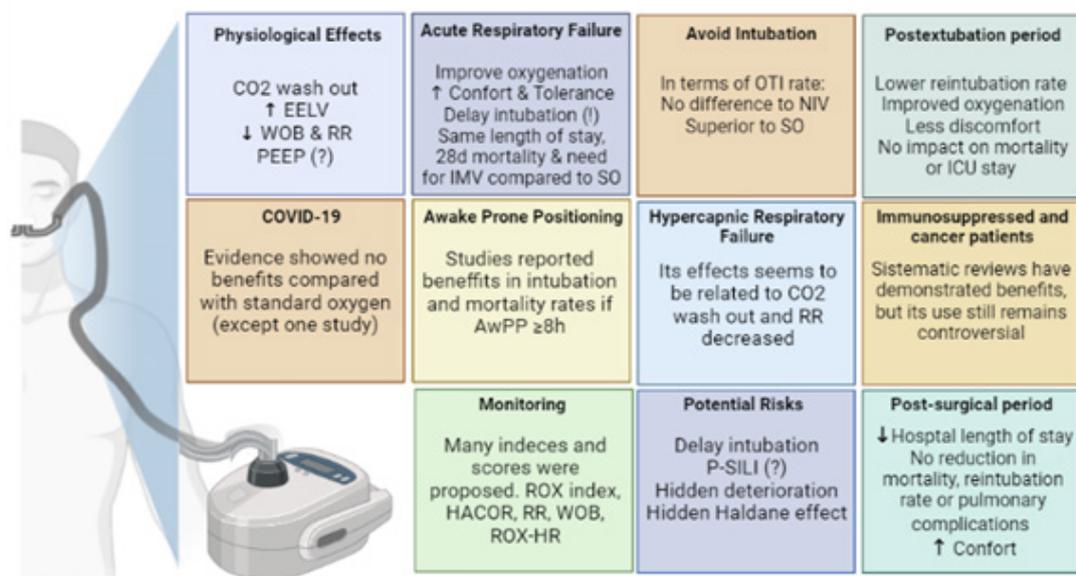
Some studies have evaluated the work of breathing (WOB). Vargas et al compared WOB with standard oxygen therapy (SO) in 12 patients with ARF and found a reduction of 25% with HFNC at 60L/min.¹¹ Delorme et al measured WOB at 20, 40, 60L/min in patients recovering from ARF and found a 50% flow-dependent decrease at 60L/min.¹² Another study measured WOB with HFNC at 40L/min and reported a 25% decrease compared to SO;² while a later study showed that the magnitude of the effect was flow dependent, with up to a 40% reduction in WOB at 60L/min.⁶ Furthermore, dynamic compliance was shown to increase.^{2,6,12} All of the above could explain the reduction in respiratory rate (RR) and minute ventilation (MV) in patients with ARF.² HFNC contributes to improving homogeneity of alveolar ventilation and reducing stress and strain during spontaneous ventilation, suggesting that it could prevent self-inflicted lung injury (P-SILI).¹³

Other potential benefits attributed to HFNC are the improvement of secretion clearance and the reduction of upper airway obstructive episodes.^{1,14} Tiruvoipati et al.¹⁵ conducted a cross-

over trial to compare the impact of post-extubation HFNC versus conventional high-flow face mask; they found no differences in gas exchange, but a better tolerance to HFNC. Rittayamai et al,¹⁶ compared the effect of HFNC versus non-rebreathing mask on dyspnea, comfort, and vital signs. They observed less dyspnea, lower RR and heart rate (HR) with HFNC. Finally, Maggiore et al compared HFNC versus Venturi mask for 48h after extubation and found that HFNC produced better oxygenation and lower PaCO₂ and RR.¹ HFNC effects and benefits are resumed in figure 2.

Figure 2.

Benefits and effects of HFNC. CO₂: carbon dioxide. EELV: end-expiratory lung volume. WOB: work of breathing. RR: respiratory rate. PEEP: positive end-expiratory pressure. IMV: invasive mechanical ventilation. SO: standard oxygen therapy. OTI: orotracheal intubation. ICU: critical care unit. AwPP: awake prone position. P-SILI: self-induced lung injury



High flow nasal cannula benefits and effects

HFNC for acute respiratory failure

There are multiple clinical entities that predispose to the development of hypoxemia. Among the devices used for its treatment, HFNC promotes an improvement in flow-dependent ventilatory parameters¹⁷ and can be considered as a first-line treatment for these patients. Because it generates a CPAP-like effect with increased EELV, decreased RR, WOB and right ventricular preload, achieving an hemodynamic pattern improvement,¹⁸ its use has been recommended over SO.¹⁹ HFNC has traditionally been used in respiratory distress settings due to its ability to improve oxygenation and be more comfortable, although there are controversies about its superiority over SO and the risk of delaying orotracheal intubation (OTI) in different scenarios.²⁰ A meta-analysis showed no significant differences in ICU length of stay, need for invasive mechanical ventilation (IMV), 28-day mortality and SpO₂ at the end of oxygen therapy.²¹ Delayed OTI has been associated with worse clinical outcomes secondary to respiratory muscle fatigue, cardiac dysfunction and multiorgan failure.¹⁷ However, Xiaofeng et al.²² demonstrated a lower rate of OTI in patients with HFNC vs. SO; not so with NIV.

HFNC to avoid intubation

The improvement shown by patients with HFNC, compared to those using SO or NIV, has been described previously.^{23,24} Rochweg et al.²⁵ show similar results. Furthermore, a RCT found that there were no differences, in terms of OTI rate, in patients with respiratory failure using HFNC or NIV.²⁶ Additionally, a review²⁷ found favorable results for HFNC, observing significant differences in the rate of OTI, compared to SO but not with NIV. Despite the above, not all studies show similar findings. Some authors²⁸ question the disparity in the inclusion criteria of the different studies and the sample size presented in the analysis, which could not reach sufficient power to rule out the null hypothesis and thus yield controversial results.

Postextubation period

HFNC has proven to be successful in specific clinical situations. In a trial that included 310 non-intubated patients with hypoxemic ARF (AHRF), HFNC reduced mortality and the need for intubation, compared with SO or NIV.²⁴ In immunosuppressed patients with ARF, several studies have shown that HFNC may be superior to SO and NIV.²⁹ In surgical patients, HFNC has been used to prevent postoperative ARF and reintubation.^{30,31}

The use of HFNC to prevent extubation failure has been one of the most studied scenarios.³² In an RCT, Maggiore et al.¹ compared HFNC with Venturi mask in patients with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$. They found a lower reintubation rate with HFNC, improved oxygenation and less discomfort. Later, Hernández et al. published an RCT comparing HFNC with SO after extubation and found that HFNC decreased reintubation, but no impact on ICU length of stay or mortality was observed.¹⁴ However, despite the positive results of this trial, routine application of HFNC is still not recommended.^{19,33}

Subsequently, two RCTs were presented in patients with a high risk of reintubation. In the first, they compared HFNC with NIV after extubation; found no difference in reintubation rates.¹⁴ HFNC proved to be not inferior to NIV in preventing extubation failure. The second one compared HFNC with SO and, due to slow recruitment, it was stopped prematurely. There were no significant differences in reintubation or in any relevant outcome.³⁴ The criteria used to determine high risk of reintubation in these studies were based on risk factors associated with outcomes that have not been prospectively validated.^{33,35} Although these studies may support a role for HFNC after extubation, there are questions about which patients may actually benefit from the therapy.

HFNC and COVID-19

COVID-19 patients present varied symptoms and a small population may present with ARF requiring invasive or non-invasive ventilation. Oxygen therapy is vital, determining in many cases the clinical prognosis. Different works addressed this point using HFNC, SO, NIV or CPAP. CPAP or NIV are sometimes uncomfortable, can lead to decubitus ulcers, require constant monitoring and could significantly increase dead space. In this sense, HFNC was proposed as an option.

At the beginning of the pandemic, Hu et al.³⁶ observed an improvement in oxygenation in 61.9% of patients and that oxygenation indices were closely related to prognosis: a ROX index ($[\text{SpO}_2/\text{FiO}_2]/\text{RR}$) > 5.55 was significantly associated with therapy success.

Shortly thereafter, a retrospective study³⁷ included 46 patients who were divided into three groups: not-to-intubate decision, without OTI requirements and eventually OTI. They found that patients who ultimately required OTI had a higher RR and a worse $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio at ICU admission. This subgroup showed a mortality rate of 35%, while HFNC patients survived.

Zhao et al.³⁸ report that NIV is not superior to HFNC in terms of OTI and mortality, although they observed a significant increase in the $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ index. Another study³⁹ showed the feasibility of using a combined HFNC and CPAP therapy, with favorable results (OTI rate 26.54%, over-

all mortality 14.15%). Although the study was not designed to evaluate the accuracy of the ROX index, they report that a value of 6,28 showed a sensitivity of 97,6% and a specificity of 51.8%. This value differs from that reported by Ferrer et al.⁴⁰ who found a value of >5.35 as a predictor of HFNC success.

The study by Garner et al⁴¹ evaluated the HFNC failure predictors in patients with COVID-19 and found failure in 76.7% of those who presented a higher SOFA score at admission and at least one comorbidity or history of immunosuppression. Another retrospective study⁴¹ with patients who used HFNC or NIV, showed that almost half of the patients who used HFNC subsequently had to use NIV as rescue therapy. Despite the above, the authors conclude that there were no significant differences between groups in terms of duration of therapy, OTI rate or mortality.

To our knowledge, there are few RCTs evaluating the efficacy of HFNC therapy, compared to SO or NIV, in this population. These studies show contradictory results. Teng et al.⁴³ reports that HR and RR were better in the HFNC group after 6h, while the PaO₂/FiO₂ index was higher at 6h, 24h and 72h. On the other hand, the study by Ospina-Tascón et al.⁴⁴ included 199 and evaluated the rate of OTI and clinical recovery at day 28. They reported OTI rate of 34.3% for CNAF and 51.0% for SO and a median clinical recovery of 11 days for the HFNC group and 14 days for the SO group. The RECOVERY RS study,⁴⁵ by contrast, evaluated the OTI rate at 30 days in three treatment arms. The authors report an OTI rate of 41.6% for the SO group, 41.1% for the HFNC group and 33.4% for the CPAP group. Mortality rate at 30 days was: SO 18.8% vs. HFNC 20% and SO 19.2% vs. CPAP 16.7%. Thus, HFNC therapy was not associated with a lower rate of OTI or mortality when compared to SO. This finding coincides with what was reported in a recent case-control study.⁴⁶ Furthermore, Crimi et al.⁴⁷ found no benefit from the use of HFNC in patients with mild hypoxemia due to COVID-19.

HFNC and awake prone positioning

Awake prone positioning in patients with ARF and HFNC gained popularity during the COVID-19 pandemic; however, it remains a matter of debate regarding clinical results. A multicenter meta-trial demonstrated a lower need for intubation and better results in patients who remained prone for >8h.⁴⁸ Meta-analyses and other multicenter studies have shown an association with a lower rate of OTI and decreased mortality,^{49,50} even in severe ARDS.⁵¹ Regarding when to start this position, a higher success rate has been shown if it is used prior to 24h of HFNC use.⁵²

HFNC in hypercapnic respiratory failure

HFNC therapy is widely used in patients with ARF and its benefits have been widely reported; however, the evidence in patients with hypercapnic respiratory failure is limited. The use of HFNC in patients with hypercapnia increased after a reduction in CO₂ rebreathing was demonstrated.^{13,53} Fricke et al. demonstrated that HFNC reduce CO₂ levels by flushing dead space in the upper airway by invasive measurement of inspired CO₂, ETCO₂ by trans-tracheal catheterization, and transcutaneous CO₂ in a patient with a tracheostomy tube.⁵⁴ The application of a flow of 30L/min generated a CPAP effect of 1cm H₂O, reduced inspired CO₂ from 6 to 3mmHg and transcutaneous CO₂ from 68 to 63mmHg, which occurred from the start of therapy, achieving a reduction in minute volume 7.2 to 6.5 L/min. The improvement in ventilation could be explained by the decrease in the anatomical dead space in the conduction airway caused by the high flow of O₂. Even a small decrease in dead space can significantly improve ventilation and reduce hypercapnia by increasing alveolar volume and decreasing PaCO₂, explained by the following equation:

$$PaCO_2 = k (VCO_2 / V_A) = k (VCO_2 / V_E - V_D)$$

where arterial CO₂ pressure is equal to CO₂ production divided by alveolar ventilation (V_A), which can be calculated by subtracting dead space (V_D) from minute volume (V_E). Subsequent studies on the use of HFNC in patients with COPD, pneumonia, and other causes of hypercapnic respiratory failure have supported these findings⁵⁵ and a randomized controlled study by Alnajada et al comparing the use of HFNC versus low-flow devices such as initial therapy in patients with hypercapnic respiratory failure may help determine what might be the best approach for these patients.⁵⁶

Since NIV has been the standard therapy in patients with respiratory failure and hypercapnia, comparative studies have been conducted to test the safety and efficacy of the use of HFNC in this type of respiratory failure. In a study that evaluated the use of HFNC versus NIV for the treatment of moderate hypercapnia, the authors found no significant differences in the rate of OTI at 48h; but when evaluated at 28 days, patients with HFNC had higher values.⁵⁷ Likewise, these patients showed higher mortality at 28 days and longer stay in the ICU. In a similar group, Nam et al.⁵⁸ found that HFNC produced a significant reduction in PaCO₂ but no significant change in RR, bicarbonate, or PaO₂/FiO₂ ratio, while IMV was avoided in 93.3 % of the cases. On the other hand, when comparing HFNC and NIV, Lee et al.⁵⁹ reported no differences in the rate of OTI or 30-day mortality. Neither did they find significant differences in the values of pH, PaO₂ and PaCO₂. McKinstry et al,⁶⁰ however, found that the application of HFNC to COPD patients reduced transcutaneous CO₂ values and RR, with an increase in flow. CO₂ reduction after implementing HFNC for 1h was also observed in a prospective, observational, analytical study.⁶¹ Sun et al⁶² studied patients with moderate hypercapnic respiratory failure. They compared the results of patients treated with HFNC or NIV. They found no significant differences in the rate of failure or mortality. They also report that the application time was longer in patients with HFNC. Kim and colleagues⁶³ studied the application of HFNC in patients with ARF and hypercapnia. They used flow rates not higher than 50L/min and FiO₂ <0.5 and, when compared to SO, they observed a reduction in the CO₂ concentration. Finally, Bae et al⁶⁴ evaluated the efficacy of HFNC compared with patients with ARF only and found that unadjusted hospital and ICU mortality was lower in patients with HFNC. When adjusting these data, no significant differences were found. Finally, a systematic review and meta-analysis that compared the use of HFNC versus NIV in hypercapnic respiratory failure, including patients with exacerbated COPD, cystic fibrosis, and other causes of hypoventilation, demonstrated that there are no significant differences between both respiratory therapies in terms of mortality (RR 0.86, CI95% 0.48–1.56), need for intubation (RR 0.80, CI95% 0.46–1.39), days of ICU stay, days of hospitalization, comfort or resolution of dyspnea, for which HFNC are an option for the treatment of this entity.⁶⁵ Regarding the post-extubation management of patients with COPD, a randomized controlled study that compared the use of HFNC against NIV showed that there were no differences in terms of treatment failure (RR 5.8%, CI95% 23.8-12.4%, p 0.535), but HFNC were associated with greater comfort and fewer facial injuries (7 (6-8) vs 5 (4-7), p < 0.001) and (0 vs 9.6%, p 0.027) respectively.⁶⁶

Immunosuppressed, transplant and cancer patients

The use of HFNC in immunosuppressed patients is controversial. There is evidence on the decrease in OTI in ARF and ARDS.⁶⁷ Adequate tolerance, thermo-humidified flow, stable FiO₂, as well as its non-invasive characteristics seem to be a reasonable option of treatment. Systematic reviews have demonstrated these advantages.^{68,69} These studies found a reduction in the rate of OTI, but not in the risk of mortality. Ricard et al.¹⁷ propose an explanation: "A possible explanation is that the underlying disease of the patients and/or the precipitating factor that leads to ARF in immunocompromised patients requires more recovery time. Consequently, these patients may have longer-lasting oxygen dependency and may require more invasive procedures. (...) For all these reasons, the nature of ventilatory support may not have such an impact in this particular setting". Meta-analyses showed contradictory results in a heterogeneous population.⁷⁰⁻⁷² The

advancement of drug treatment and the advance directive of no-OTI are confusing. Advanced age and opportunistic infections, the main cause of ARF and mortality, are associated with a higher rate of OTI⁷³ and HFNC would not have superiority in solid tumor and oncohematologic diseases.⁷⁰ Its use in combination with NIV would not decrease mortality.⁷⁴

For lung transplant patients, it was reported that absolute risk reduction of IMV with HFNC was 29.8%. Multivariate analysis showed that HFNC treatment was the only variable, on ICU admission, associated with a decreased risk of IMV. In addition, those patients who did not require IMV showed a higher survival rate and did not report adverse events associated with its use.²³

Regarding cancer patients, a study reported that the use of HFNC-NIV resulted in lower mortality at 28 days; longer time from admission to OTI and higher, but not significant, number of ventilator-free days, compared with patients who used SO or NIV.³⁰ In addition, after adjusting for Propensity Score, HFNC-NIV was independently associated with survival rates, while the OTI rate was similar for both groups.

Post-surgical period

In a systematic review and meta-analysis, Lu et al.⁷⁵ observed that the use of HFNC after surgery was significantly associated with a reduction in hospital length of stay. These findings were not accompanied by a reduction in mortality, reintubation or pulmonary complications. Another systematic review and meta-analysis⁷⁶ showed that HFNC was associated with a lower rate of reintubation and a reduction in IMV requirements; while another one⁷⁷ showed that HFNC significantly reduce hypercapnia and OTI rate.

Regarding comfort, it has been shown that in cancer patients who have undergone esophagectomy, sore throat and/or nose in the group treated with HFNC was lower, while sputum production was greater and the total hospital length of stay was shorter. In addition, HFNC decreased systolic blood pressure, diastolic blood pressure and HR, increased PaO₂ and SpO₂ in the postoperative period.⁷⁸

HFNC as orotracheal intubation adjuvant

Many preoxygenation technics have been used to reach a correct oxygen concentration during the pre orotracheal intubation. By using HFNC situations such as preoxygenation (mostly in patients at risk of desaturation), endoscopic procedures, difficult airways access or laryngeal surgeries, could be addressed. HFNC provides FiO₂ 100% and humidified and heated flow which is more comfortable and tolerable, despite using flows of 60L/min, or grater. However, conflicting results have been reported regarding apneic oxygenation⁷⁹⁻⁸¹ and, because of that, the use of non-invasive ventilation combined with HFNC have been proposed.⁸² In a recent study which evaluates the oxygenation, using HFNC, during a rapid sequence induction showed less desaturation compared with a face mask preoxygenation.⁸³ This results were different to those reported in patients undergoing neuromuscular blockades (in terms of maintaining PaO₂ and PaCO₂).⁸⁴ Finally, HFNC seems to provide rapid and safe preoxygenation in obese people prior to general anesthesia,⁸⁵ but in pregnant women seems to be not recommendable as preoxygenation tool.⁸⁶

Monitoring

There are multiple monitoring strategies, most of them based on indexes or clinical parameters that are easy to assess.⁸⁷ (Table 1).

Table 1.

Summary of some of the most representative studies on the HFNC effects

Study / Authors	Objectives	Patients (n)	Results
Nasal high-flow versus Venturi mask oxygen therapy after extubation. Effects on oxygenation, comfort, and clinical outcome Maggiore, SM, et al.	To compare the effects of the Venturi mask and the nasal high-flow therapy on PaO ₂ /FiO ₂ ratio after extubation. Secondary endpoints: to assess effects on patient discomfort, adverse events and clinical outcomes.	105 patients with a PaO ₂ /FiO ₂ ratio ≤ 300 immediately before extubation. Venturi mask (n 52) or NHF (n 53)	Compared with the Venturi mask, HFNC results in better oxygenation for the same set FiO ₂ after extubation. Use of HFNC is associated with better comfort, fewer desaturations and interface displacements, and a lower reintubation rate.
Optimum support by high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure: effects of increasing flow rates Mauri T et al.	To assess the effects of HFNC delivered at increasing flow rate on inspiratory effort, WOB, minute ventilation, lung volumes, dynamic compliance and oxygenation in AHRF patients.	A prospective randomized cross-over study with 17 patients	In this cohort of patients with AHRF, an increasing HFNC flow rate progressively decreased inspiratory effort and improved lung aeration, dynamic compliance and oxygenation.
Effects of High-Flow Nasal Cannula on the Work of Breathing in Patients Recovering from Acute Respiratory Failure Delorme M et al.	To assess the effects of HFNC on indexes of respiratory effort (i.e., esophageal pressure variations, esophageal pressure-time product/min, and WOB/min) in adults.	Randomized controlled crossover study in 12 patients	HFNC, when set at 60 L/min, significantly reduces the indexes of respiratory effort in adult patients recovering from acute respiratory failure. This effect is associated with an improvement in respiratory mechanics.
The role for high flow nasal cannula as a respiratory support strategy in adults: a clinical practice guideline Rochweg B et al.	Evidence-based recommendations regarding use of HFNC in various clinical settings.		This clinical practice guideline synthesizes current best-evidence into four recommendations for HFNC use in patients with hypoxemic respiratory failure, following extubation, in the peri-intubation period, and postoperatively for bedside clinicians.
Humidified high flow nasal cannula supportive therapy improves outcomes in lung transplant recipients readmitted to the intensive care unit because of acute respiratory failure Roca O et al	The effectiveness of HFNC in lung transplant recipients readmitted to ICU because of ARF has not been determined yet.	37 lung transplant recipients	HFNC is feasible and safe and may decrease the need for MV in these patients readmitted to the ICU because of ARF.
High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure Frat JP et al.	Whether NIV should be administered in patients with hypoxemic ARF is debated. Therapy with HFNC through a nasal cannula may offer an alternative in patients with hypoxemia.	A total of 310 patients were included in the analyses.	In patients with nonhypercapnic hypoxemic ARF, treatment with HFNC, standard oxygen, or NIV did not result in significantly different intubation rates. There was a significant difference in favor of HFNC in 90-day mortality.
A Randomized Controlled Trial of High-Flow Nasal Oxygen (Optiflow) as Part of an Enhanced Recovery Program After Lung Resection Surgery Ansari BM et al.	To evaluate the routinely use of HFNC in patients undergoing thoracic surgery.	59 patients were randomly assigned to either HFNC (n 28) or standard oxygen (n 31)	Prophylactic HFNC, when incorporated into an enhanced recovery program, did not improve 6-minute walk test results but was associated with reduced length of hospital stay and improved satisfaction after lung resection, compared with standard oxygen.

Study / Authors	Objectives	Patients (n)	Results
High-Flow Nasal Cannula Oxygen in Adults: An Evidence-based Assessment Drake MG	To evaluate HFNC in terms of oxygen delivery and flow-dependent carbon dioxide clearance, WOB and inspiratory demand during respiratory distress.		This review examines the evidence for HFNC oxygenation in adults, including a focus on the unique effects of high flow on respiratory physiology and keys for tailoring flow for specific clinical scenarios.
ROX index as predictor of high flow nasal cannula therapy success in acute respiratory failure due to SARS-CoV-2 Ferrer S et al.	To determine whether the ROX Index could predict HFNC therapy success in patients with ARF due to SARS-CoV-2 pneumonia.	85 patients	ROX index at 24 h with a cut-off point of 5.35 predicts HFNC success in patients with SARS-Cov-2-induced ARF.
Effect of High-Flow Oxygen Therapy vs Conventional Oxygen Therapy on Invasive Mechanical Ventilation and Clinical Recovery in Patients with Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial Ospina-Tascón GA et al.	To determine the effect of high-flow oxygen therapy through a nasal cannula compared with conventional oxygen therapy on need for endotracheal intubation and clinical recovery in severe COVID-19.	Patients were randomly assigned to receive high-flow oxygen through a nasal cannula (n = 109) or conventional oxygen therapy (n = 111).	Among patients with severe COVID-19, use of HFNC significantly decreased need for mechanical ventilation support and time to clinical recovery compared with conventional low-flow oxygen therapy.
Effect of Noninvasive Respiratory Strategies on Intubation or Mortality Among Patients with Acute Hypoxemic Respiratory Failure and COVID-19 The RECOVERY-RS Randomized Clinical Trial Perkins GD et al	What is the effect of initial noninvasive respiratory strategies using CPAP or HFNC, compared with an initial strategy of conventional oxygen therapy, on the risk of tracheal intubation or mortality among hospitalized adults with acute hypoxemic respiratory failure due to COVID-19?	1273 patients	An initial strategy of CPAP significantly reduced the risk of tracheal intubation or mortality compared with conventional oxygen therapy, but there was no significant difference between an initial strategy of HFNC compared with conventional oxygen therapy. The study may have been underpowered for the comparison of HFNC vs conventional oxygen therapy
Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial Ehrmann S et al.	To evaluate the efficacy of awake prone positioning to prevent intubation or death in patients with severe COVID-19 in a large-scale randomised trial.	1126 patients were enrolled and randomly assigned to awake prone positioning (n=567) or standard care (n=559)	Awake prone positioning of patients with hypoxaemic respiratory failure due to COVID-19 reduces the incidence of treatment failure and the need for intubation without any signal of harm.
Impact of exposure time in awake prone positioning on clinical outcomes of patients with COVID-19-related acute respiratory failure treated with high-flow nasal oxygen: a multicenter cohort study Esperatti, M et al.	To evaluate the effect of AW-PP on the risk of endotracheal intubation and in-hospital mortality in patients with COVID-19-related ARF treated with HFNO and analyzed the effects of different exposure times to AW-PP.	580 patients were screened and 335 were included; 187 (56%) tolerated AW-PP for [median (p25-75)] 12 (9-16) h/day and 148 (44%) served as controls.	In the study population, AW-PP for ≥ 6 h/day reduced the risk of endotracheal intubation, and exposure ≥ 8 h/d reduced the risk of hospital mortality.
Nasal high flow eliminates CO ₂ from lower airways Bräunlich J et al	To illustrate the wash-out mechanism to be effective even in the lower airways by means of an animal model	Sheep lungs	CO ₂ was decreased by HFNC in lower airways and in tracheal space. Changes in CO ₂ were flow dependent. There was also an increase in airway pressure in these settings.
High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy Can Be Effective for Patients in Acute Hypoxemic Respiratory Failure with Hypercapnia: a Retrospective, Propensity Score-Matched Cohort Study Bae SH et al	To investigate the effectiveness of HFNC therapy for AHRF patients with hypercapnia compared to those without hypercapnia.	862 patients (202 were included in the hypercapnic group)	In acute hypoxemic respiratory failure with underlying conditions, HFNC therapy might be helpful for patients with hypercapnia. Large prospective and randomized controlled trials are required for firm conclusions.

Study / Authors	Objectives	Patients (n)	Results
High flow nasal therapy in immunocompromised patients with acute respiratory failure: A systematic review and meta-analysis Cortegiani A et al	Systematic review and meta-analysis in order to address the role of HFNC as compared to standard oxygen therapy in immunocompromised patients admitted to ICU with ARF	872 patients	No benefit of HFNC on mortality in immunocompromised patients with ARF. However, HFNC was associated with a lower intubation rate
Effect of High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy in Immunocompromised Subjects with Acute Respiratory Failure Kang H et al	Meta-analysis to evaluate the effect of HFNC in immunocompromised patients with ARF versus conventional oxygen and NIV.	2167 patients	HFNC may be a feasible alternative to NIV, with lower intubation rates and no increased risk for ICU-acquired infections compared to standard oxygen therapy. However, HFNC did not appear to reduce mortality in immunocompromised subjects with ARF compared with other noninvasive therapies
The Effect of High-Flow Nasal Oxygen Therapy on Postoperative Pulmonary Complications and Hospital Length of Stay in Postoperative Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis Lu et al	To evaluate the effect of HFNC on hospital length of stay and postoperative pulmonary complications in adult postoperative patients.	2568 patients	Among adult postoperative patients, HFNO therapy significantly reduces hospital length of stay.
High-Flow Nasal Cannula in the Immediate Postoperative Period: A Systematic Review and Meta-analysis Chaudhuri D et al	To evaluate data examining routine HFNC use in the immediate postoperative period.	2,201 patients	With evidence of moderate certainty, prophylactic HFNC reduces reintubation and escalation of respiratory support compared with standard oxygen in the immediate postoperative period after cardiothoracic surgery.
Apneic oxygenation is associated with a reduction in the incidence of hypoxemia during the RSI of patients with intracranial hemorrhage in the emergency department Sakles JC et al	To evaluate apneic oxygenation may be able to reduce the occurrence of oxygen desaturation during the emergent intubation	127 patients.	Patients who received apneic oxygenation were seven times less likely to have an oxygen saturation <90 % during the intubation compared to patients who did not receive apneic oxygenation
First Pass Success Without Hypoxemia Is Increased with the Use of Apneic Oxygenation During Rapid Sequence Intubation in the Emergency Department Sakles JC et al	To determine the effect of apneic oxygenation on first pass success without hypoxemia in adult patients undergoing rapid sequence intubation (RSI) in the emergency department	635 patients	The results suggest that the use of apneic oxygenation has the potential to increase the safety of RSI in the ED by reducing the number of intubation attempts and the incidence of hypoxemia.
Predicting success of high-flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxic respiratory failure: The utility of the ROX index Roca J et al	To describe early predictors and to develop a prediction tool that accurately identifies the need for mechanical ventilation in pneumonia patients with hypoxemic ARF treated with HFNC	157 patients	In patients with ARF and pneumonia, the ROX index can identify patients at low risk for HFNC failure in whom therapy can be continued after 12 hours.

The ROX index (calculated as $[\text{SpO}_2/\text{FiO}_2]/\text{RR}$) was used to predict the success of therapy 12h after starting HFNC treatment, with 4.88 being the reference value.⁸⁸ A subsequent evaluation showed similar values.⁸⁹ Other authors proposed a modification to this index.⁹⁰ In addition, including HR showed a significant association of a value >8.00 at 10h after starting HFNC therapy and a lower risk of failure.⁸⁶ Cut-off points for this index and different evaluation times have been reported, but to date there is no consensus on the exact time at which it should be evaluated.^{36,91,92} An index including HR and SpO_2 has been proposed to predict failure and OTI requirement, which showed greater precision, in patients with moderate hypercapnia.⁵³ Sus-

tained tachypnea has been associated with respiratory muscle fatigue in critically ill patients and with the need for IMV and, by itself, is a factor associated with HFNC failure in patients with COVID-19.⁹³

Due to its simple and non-invasive measurement, the ROX index is the most studied and widespread prediction score; however, some limitations and controversies about the actual cut-off point or when it should be evaluated should be considered.^{6,95} Finally, to determine the risk of intubation in patients with HFNC, WOB assess⁹⁴ and the capacity of the HACOR score has been proposed, reporting a moderate predictive capacity⁹² No index showed superiority over the others.

Potential risks associated with the use of CNAF

ARDS patients with spontaneous ventilation could worsen their clinical status and be at risk of P-SILI due to excessive inspiratory effort.¹³ Furthermore, HFNC can mask a deterioration in the ventilation/perfusion ratio and the presence of a hidden Haldane effect secondary to anatomical dead space washout and CO₂ reduction. This situation could trigger silent hypoxemia and a false perception of clinical improvement. As postulated, patients could show respiratory muscle fatigue, cardiac dysfunction and organ failure and trigger worse outcomes.¹⁸

One of the main fears is the delay of intubation. A recently published study showed that late intubation is associated with increased mortality,⁹⁶ while another one⁹⁷ showed a mortality rate of 27.3% in patients with HFNC, who required IMV later. Finally, a study⁹⁸ reported lower mortality in those patients who were intubated early compared to those who underwent OTI later.

Conclusion

HFNC has become popular in recent years, being one of the main treatment strategies for AHRF. The results reported in other clinical scenarios have shown variations depending on the study design and population, determining that patients must be carefully selected. Its monitoring, bedside and non-invasive, seems simple but must be interpreted considering the underlying pathophysiology of the disease. The evidence seems to support that its correct use can be associated with lower morbidity and mortality.

Declarations

Ethical Approval: not applicable.

Funding: none.

Conflict of interest: the authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose

Author's contributions: AG contributed to the study conception and design. AG, JMNS, CG, ORPN, AD: Material preparation, data collection and analysis. AG: first draft of the manuscript. AG, AD, CG, EZL, ORPN, JMNS: commented on previous versions of the manuscript. AG, AD, CG, EZL, ORPN, JMNS: read and approved the final manuscript.

Availability of data and materials: all the studies used in this systematic review are available, in their entirety, on Medline (Pubmed)

The Editor in Chief, Dr. Carlos Luna, did the peer review follow-up and approved this article.

References

1. Maggiore SM, Idone FA, Vaschetto R et al. Nasal high-flow versus Venturi mask oxygen therapy after extubation. Effects on oxygenation, comfort, and clinical outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 282-288. Doi: 10.1164/rccm.201402-0364OC.
2. Mauri T, Turrini C, Eronia N et al. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 1207-1215. Doi: 10.1164/rccm.201605-0916OC.
3. Chanques G, Riboulet F, Molinari N et al. Comparison of three high flow oxygen therapy delivery devices: a clinical physiological

- cross-over study. *Minerva Anestesiol* 2013; 79: 1344-1355.
4. Parke RL, McGuinness SP. Pressures delivered by nasal high flow oxygen during all phases of the respiratory cycle. *Respir Care* 2013; 58: 1621-1624. Doi: 10.4187/respcare.02358.
 5. Guérin C, Cour M, Degivry F, Argaud L, Louis B. A Bench Comparison of the Effect of High-Flow Oxygen Devices on Work of Breathing. *Respir Care* 2022 5:respcare.09889. Doi: 10.4187/respcare.09889.
 6. Mauri T, Alban L, Turrini C et al. Optimum support by high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure: effects of increasing flow rates. *Intensive Care Med* 2017; 43: 1453-1463. Doi: 10.1007/s00134-017-4890-1.
 7. Dewan NA, Bell CW. Effect of low flow and high flow oxygen delivery on exercise tolerance and sensation of dyspnea. A study comparing the transtracheal catheter and nasal prongs. *Chest* 1994;105(4):1061-5. Doi: 10.1378/chest.105.4.1061.
 8. Shepard JW Jr, Burger CD. Nasal and oral flow-volume loops in normal subjects and patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1990;142(6 Pt 1):1288-93. Doi: 10.1164/ajrccm/142.6_Pt_1.1288.
 9. Moller W, Celik G, Feng S et al. Nasal high flow clears anatomical dead space in upper airway models. *J Appl Physiol* (1985) 2015; 118: 1525-1532.
 10. Moller W, Feng S, Domanski U et al. Nasal high flow reduces dead space. *J Appl Physiol* (1985) 2017; 122: 191-197.
 11. Vargas F, Saint-Leger M, Boyer A, Bui NH, Hilbert G. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula Oxygen in Critical Care Subjects. *Respir Care* 2015; 60: 1369-1376. Doi: 10.4187/respcare.03814.
 12. Delorme M, Bouchard PA, Simon M, Simard S, Lellouche F. Effects of High-Flow Nasal Cannula on the Work of Breathing in Patients Recovering From Acute Respiratory Failure. *Crit Care Med* 2017; 45: 1981-1988. Doi: 10.1097/CCM.0000000000002693.
 13. Brochard L. Ventilation-induced lung injury exists in spontaneously breathing patients with acute respiratory failure: Yes. *Intensive Care Med* 2017; 43: 250-252. Doi: 10.1007/s00134-016-4645-4.
 14. Hernandez G, Vaquero C, Gonzalez P et al. Effect of Postextubation High-Flow Nasal Cannula vs Conventional Oxygen Therapy on Reintubation in Low-Risk Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 1354-1361.
 15. Tiruvoipati R, Lewis D, Haji K, Botha J. High-flow nasal oxygen vs high-flow face mask: a randomized crossover trial in extubated patients. *J Crit Care* 2010; 25: 463-468. Doi: 10.1016/j.jccr.2009.06.050.
 16. Rittayamai N, Tscheikuna J, Rujitwit P. High-flow nasal cannula versus conventional oxygen therapy after endotracheal extubation: a randomized crossover physiologic study. *Respir Care* 2014 Apr;59(4):485-90. Doi: 10.4187/respcare.02397.
 17. Ricard JD, Roca O, Lemiale V et al. Use of nasal high flow oxygen during acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2020;46:2238-2247. Doi: 10.1007/s00134-020-06228-7.
 18. Masclans JR, Pérez-Terána P, Roca O. The role of high flow oxygen therapy in acute respiratory failure. Doi: 10.1016/j.medin.2015.05.009.
 19. Rochweg B, Einav S, Chaudhuri D et al. The role for high flow nasal cannula as a respiratory support strategy in adults: a clinical practice guideline. *Intensive Care Med* 2020;46(12):2226-2237. Doi: 10.1007/s00134-020-06312-y.
 20. Helviz Y, Einav S. A Systematic Review of the High-flow Nasal Cannula for Adult Patients. *Critical Care* 2018; 22:71. [Doi: 10.1186/s13054-018-1990-4](https://doi.org/10.1186/s13054-018-1990-4)
 21. Liang S, Liu Z, Qin Y, Wu Y. The effect of high flow nasal oxygen therapy in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med* 2021; 15: 1335- 1345. Doi: 10.1080/17476348.2021.1937131.
 22. Ou X, Hua Y, Liu J, Gong C, Zhao W. Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2017;189:E260-7. Doi: 10.1503/cmaj.160570.
 23. Roca O, de Acilu MG, Caralt B et al. Humidified high flow nasal cannula supportive therapy improves outcomes in lung transplant recipients readmitted to the intensive care unit because of acute respiratory failure. *Transplantation* 2015; 99:1092-1098
 24. Frat JP, Thille AW, Mercat A et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015; 372(23):2185-2196. Doi: 10.1056/NEJMoa1503326.
 25. Rochweg B, Granton D, Wang DX et al. High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2019; 45:563-572. Doi: 10.1007/s00134-019-05590-5.
 26. Doshi P, Whittle JS, Bublewicz M et al. High-velocity nasal insufflation in the treatment of respiratory failure: a randomized clinical trial. *Ann Emerg Med* 2018; 72:73-83.e5.
 27. Ni YN, Luo J, Yu H et al. Can high-flow nasal cannula reduce the rate of endotracheal intubation in adult patients with acute respiratory failure compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation? A systematic review and meta-analysis. *Chest* 2017; 151: 764- 775. Doi: 10.1016/j.chest.2017.01.004.
 28. Monro-Somerville T, Sim M, Ruddy J et al. The effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy on mortality and intubation rate in acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2017; 45:e449-e456. Doi: 10.1097/CCM.0000000000002091.
 29. Mokart D, Geay C, Chow-Chine L et al. High-flow oxygen therapy in cancer patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2015; 41: 2008-2010. Doi: 10.1007/s00134-015-3994-8.
 30. Ansari BM, Hogan MP, Collier TJ et al. A Randomized Controlled Trial of High-Flow Nasal Oxygen (Optiflow) as Part of an Enhanced Recovery Program After Lung Resection Surgery. *Ann Thorac Surg* 2016; 101: 459-464. Doi: 10.1016/j.athoracsurg.2015.07.025.
 31. Futier E, Paugam-Burtz C, Godet T et al. Effect of early postextubation high-flow nasal cannula vs conventional oxygen therapy on hypoxaemia in patients after major abdominal surgery: a French multicentre randomised controlled trial (OPERA). *Intensive Care Med* 2016; 42: 1888- 1898. Doi: 10.1007/s00134-016-4594-y.
 32. Ni YN, Luo J, Yu H et al. Can high-flow nasal cannula reduce the rate of reintubation in adult patients after extubation? A meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2017; 17: 142.
 33. Drake MG. High-Flow Nasal Cannula Oxygen in Adults: An Evidence-based Assessment. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15: 145-155.
 34. Fernandez R, Subira C, Frutos-Vivar F et al. High-flow nasal cannula to prevent postextubation respiratory failure in high-risk non-hypercapnic patients: a randomized multicenter trial. *Ann Intensive Care* 2017; 7: 47. Doi: 10.1186/s13613-017-0270-9.
 35. Chen L, Li HL, Brochard L. High-flow nasal cannula in postextubation management. *J Thorac Dis* 2016; 8: E1013-E1016.
 36. Hu M, Zhou Q, Zheng R et al et al. Application of high-flow nasal cannula in hypoxemic patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med* 2020;20(1):324. Doi: 10.1186/s12890-020-01354-w.
 37. Delbove A, Foubert A, Mateos F, Guy T, Gousseff M. High flow nasal cannula oxygenation in COVID-19 related acute respiratory distress syndrome: a safe way to avoid endotracheal intubation? *Ther Adv Respir Dis* 2021;15:17534666211019555. Doi: 10.1177/17534666211019555.
 38. Zhao Z, Cao H, Cheng Q, Li N, Zhang S, Ge Q. Effect of noninvasive positive pressure ventilation and high-flow nasal cannula oxygen therapy on the clinical efficacy of coronavirus disease 2019 patients with acute respiratory distress syndrome. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2021;33(6):708-713. Doi: 10.3760/cma.j.cn121430-20210104-00002.
 39. Colaianni-Alfonso N, Montiel G, Castro-Sayat M et al. Combined Noninvasive Respiratory Support Therapies to Treat COVID-19. *Respir Care* 2021;66(12):1831-1839. Doi: 10.4187/respcare.09162.
 40. Ferrer S, Sancho J, Bocigas I, Bures E, Mora H, Monclou E. ROX index as predictor of high flow nasal cannula therapy success in acute respiratory failure due to SARS-CoV-2. *Respir Med* 2021;189:106638. Doi: 10.1016/j.rmed.2021.106638.
 41. Garner O, Dongarwar D, Salihi HM et al. Predictors of failure of high flow nasal cannula failure in acute hypoxemic respiratory failure due to COVID-19. *Respir Med* 2021;185:106474. Doi: 10.1016/j.rmed.2021.106474.
 42. Duan J, Chen B, Liu X et al. Use of high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in patients with COVID-19: A multicenter observational study. *Am J Emerg Med* 2021;46:276-281. Doi: 10.1016/j.ajem.2020.07.071.
 43. Teng XB, Shen Y, Han MF, Yang G, Zha L, Shi JF. The value of high-flow nasal cannula oxygen therapy in treating novel coronavirus pneumonia. *Eur J Clin Invest* 2021;51(3):e13435. Doi: 10.1111/eci.13435.

44. Ospina-Tascón GA, Calderón-Tapia LE, García AF et al. Effect of High-Flow vs Conventional Oxygen Therapy on Invasive Mechanical Ventilation and Recovery in Severe COVID-19. *JAMA* 2021;326(21):2161-2171.
45. Perkins GD, Ji C, Connolly BA et al. An adaptive randomized controlled trial of non-invasive respiratory strategies in acute respiratory failure patients with COVID-19. 2021. MedRxiv (preprint) [Doi: 10.1101/2021.08.02.21261379](https://doi.org/10.1101/2021.08.02.21261379)
46. Gallardo A, Dévoli AP, Arévalo GEB et al. High-Flow Nasal Cannula and Standard Oxygen in Acute Hypoxemic Respiratory Failure Due to COVID-19. *Respir Care* 2022; 19:respcare.10019. Doi: 10.4187/respcare.10019.
47. Crimi C, Noto A, Madotto F 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;thoraxjnl-2022-218806. Doi: 10.1136/thoraxjnl-2022-218806.
48. Ehrmann S, Li J, Ibarra-Estrada M et al. Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial. *Lancet Respir Med* 2021;9(12):1387-1395. Doi:10.1016/S2213-2600(21)00356-8
49. Perez-Nieto OR, Escarraman-Martinez D, Guerrero-Gutierrez MA et al. Awake prone positioning and oxygen therapy in patients with COVID-19: The APRONOX study [published online ahead of print, 2021 Jul 15]. *Eur Respir J* 2021;2100265. Doi:10.1183/13993003.00265-2021.
50. Esperatti M, Busico M, Fuentes N et al. Impact of exposure time in awake prone positioning on clinical outcomes of patients with COVID-19-related acute respiratory failure treated with high-flow nasal oxygen: a multicenter cohort study. *Crit Care* 2022;26(1):16. Doi: 10.1186/s13054-021-03881-2.
51. Pérez-Nieto OR, Guerrero-Gutiérrez MA, Deloya-Tomas E, Namendys-Silva SA. Prone positioning combined with high-flow nasal cannula in severe noninfectious ARDS. *Crit Care* 2020;24(1):114. Doi:10.1186/s13054-020-2821-y
52. Kaur R, Vines DL, Mirza S et al. Early versus late awake prone positioning in non-intubated patients with COVID-19. *Crit Care* 2021;25: 340. Doi: 10.1186/s13054-021-03761-9.
53. Bräunlich J, Goldner F, Wirtz H. Nasal highflow eliminates CO₂ from lower airways. *Respir Physiol Neurobiol* 2017;242: 86-8.
54. Fricke K, Tatkov S, Domanski U, Franke KJ, Nilius G, Schneider H. Nasal high flow reduces hypercapnia by clearance of anatomical dead space in a COPD patient. *Respir Med Case Rep* 2016;19:115-117. Doi:10.1016/j.rmcr.2016.08.010.
55. Kim ES, Lee H, Kim SJ et al. Effectiveness of high-flow nasal cannula oxygen therapy for acute respiratory failure with hypercapnia. *J Thorac Dis* 2018;10(2):882-888. Doi:10.21037/jtd.2018.01.125
56. Alhajada A, Blackwood B, Mobrad A, Akhtar A, Shyamsundar M. High-flow nasal cannula therapy for initial oxygen administration in acute hypercapnic respiratory failure: study protocol of randomised controlled unblinded trial. *BMJ Open Respir Res* 2021;8(1):e000853. Doi:10.1136/bmjresp-2020-000853.
57. Su L, Zhao Q, Liu T, Xu Y, Li W, Zhang A. Efficacy of High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy in Patients with Mild Hypercapnia. *Lung* 2021; 199: 447-456. Doi:10.1007/s00408-021-00472-4
58. Nam KH, Kang HK, Lee SS et al. Effects of high-flow nasal cannula in patients with mild to moderate hypercapnia: a prospective observational study. *Acute and Critical Care* 2021;36(3):249-255. [Doi: 10.4266/acc.2020.01102](https://doi.org/10.4266/acc.2020.01102).
59. Lee MK, Choi J, Park B et al. High flow nasal cannulae oxygen therapy in acute-moderate hypercapnic respiratory failure. *The Clinical Respiratory Journal* 2018; 12(6): 2046–2056. Doi:10.1111/crj.12772.
60. McKinstry S, Pilcher J, Bardsley G et al. Nasal high flow therapy and PtCO₂ in stable COPD: A randomized controlled cross-over trial. *Respirology* 2018;23(4):378-384. Doi: 10.1111/resp.13185.
61. [Plotnikow GA](#), [Accoce M](#), [Fredes S](#) et al. [High-Flow Oxygen Therapy Application in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients With Acute Hypercapnic Respiratory Failure: A Multicenter Study](#). *Crit Care Explor* 2021;3(2):e0337. Doi: 10.1097/CCE.0000000000000337.
62. Sun J, Li Y, Ling B et al. High flow nasal cannula oxygen therapy versus non-invasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease with acute-moderate hypercapnic respiratory failure: an observational cohort study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:1229-1237. Doi: 10.2147/COPD.S206567.
63. Kim ES, Lee H, Kim SJ et al. Effectiveness of high-flow nasal cannula oxygen therapy for acute respiratory failure with hypercapnia. *Journal of Thoracic Disease* 2018; 10(2): 882–888. Doi:10.21037/jtd.2018.01.125
64. [Bae SH](#), [Han M](#), [Kim C](#) et al. High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy Can Be Effective for Patients in Acute Hypoxemic Respiratory Failure with Hypercapnia: a Retrospective, Propensity Score-Matched Cohort Study. *J Korean Med Sci* 2020;35(10):e67. Doi: 10.3346/jkms.2020.35.e67.
65. Ovtcharenko N, Ho E, Alhazzani W et al. High-flow nasal cannula versus non-invasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2022; 26: 348. [Doi: 10.1186/s13054-022-04218-3](https://doi.org/10.1186/s13054-022-04218-3).
66. Tan D, Walline JH, Ling B et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy versus non-invasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease patients after extubation: a multicenter, randomized controlled trial. *Crit Care* 2020;24(1):489. Doi:10.1186/s13054-020-03214-9.
67. Lim BL, Ng WM, Lee WF. High flow nasal cannula oxygen versus noninvasive ventilation in adult acute respiratory failure: a systematic review of randomized-controlled trials. *Eur J Emerg Med* 2019;26(1):9-18. Doi: 10.1097/MEJ.0000000000000557.
68. Cortegiani A, Crimi C, Sanfilippo F et al. High flow nasal therapy in immunocompromised patients with acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2019;50:250-256. Doi: 10.1016/j.jcrr.2018.12.015.
69. Kang H, Zhao Z, Tong Z. Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy in immunocompromised subjects with acute respiratory failure. *Respir Care* 2020;65(3):369-376. Doi:10.4187/respcare.07205.
70. Zayed Y, Banifadel M, Barbarawi M et al. Noninvasive Oxygenation Strategies in Immunocompromised Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Intensive Care Med* 2020;35(11):1216-1225. Doi: 10.1177/0885066619844713.
71. Wang Y, Ni Y, Sun J, Liang Z. Use of High-Flow Nasal Cannula for Immunocompromise and Acute Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Emerg Med* 2020;58(3):413-423. Doi: 10.1016/j.jemermed.2020.01.016.
72. Cortegiani A, Crimi C, Sanfilippo F. High flow nasal therapy in immunocompromised patients with acute respiratory failure: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2019;50:250-256. Doi: 10.1016/j.jcrr.2018.12.015.
73. Lemiale V, De Jong A, Dumas G et al; Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire du patient d'Onco-Hématologie (GRRR-OH). Oxygenation Strategy During Acute Respiratory Failure in Critically-Ill Immunocompromised Patients. *Crit Care Med* 2020;48(9):e768-e775. Doi: 10.1097/CCM.0000000000004456.
74. Coudroy R, Frat JP, Ehrmann S et al; REVA Network. High-flow nasal oxygen therapy alone or with non-invasive ventilation in immunocompromised patients admitted to ICU for acute hypoxemic respiratory failure: the randomised multicentre controlled FLORALI-IM protocol. *BMJ Open* 2019;9(8):e029798. Doi: 10.1136/bmjopen-2019-029798.
75. Lu Z, Chang W, Meng S et al. The Effect of High-Flow Nasal Oxygen Therapy on Postoperative Pulmonary Complications and Hospital Length of Stay in Postoperative Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Intensive Care Med* 2020;35(10):1129-1140. Doi: 10.1177/0885066618817718.
76. Chaudhuri D, Granton D, Wang DX et al. High-Flow Nasal Cannula in the Immediate Postoperative Period. *Chest* 2020;158(5):1934–1946. Doi:10.1016/j.chest.2020.06.038.
77. Xiang G, Wu Q, Xie L et al. High flow nasal cannula versus conventional oxygen therapy in postoperative patients at high risk for pulmonary complications: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2021; 75: 613828. Doi:10.1111/ijcp.13828.
78. Xia M, Li W, Yao J et al. A postoperative comparison of high-flow nasal cannula therapy and conventional oxygen therapy for esophageal cancer patients. *Ann Palliat Med* 2021;10(3):2530-2539. Doi: 10.21037/apm-20-1539.
79. Sakles JC, Mosier JM, Patanwala AE, Dicken JM. Apneic oxygenation is associated with a reduction in the incidence of hypoxemia during the RSI of patients with intracranial hemorrhage in the emergency department. *Intern Emerg Med* 2016;11(7):983-92. Doi: 10.1007/s11739-016-1396-8.

80. Sakles JC, Mosier JM, Patanwala AE, Arcaris B, Dicken JM. First Pass Success Without Hypoxemia Is Increased With the Use of Apneic Oxygenation During Rapid Sequence Intubation in the Emergency Department. *Acad Emerg Med* 2016;23(6):703-10. Doi: 10.1111/aceem.12931.
81. Semler MW, Janz DR, Lentz RJ et al; FELLOW Investigators; Pragmatic Critical Care Research Group. Randomized Trial of Apneic Oxygenation during Endotracheal Intubation of the Critically Ill. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193(3):273-80. Doi: 10.1164/rccm.201507-1294OC.
82. Jaber S, Monnin M, Girard M et al. Apnoeic oxygenation via high-flow nasal cannula oxygen combined with non-invasive ventilation preoxygenation for intubation in hypoxaemic patients in the intensive care unit: the single-centre, blinded, randomised controlled OPTINIV trial. *Intensive Care Med* 2016;42(12):1877-1887. Doi: 10.1007/s00134-016-4588-9.
83. Lodenius Å, Piehl J, Östlund A, Ullman J, Jonsson Fagerlund M. Transnasal humidified rapid-insufflation ventilatory exchange (THRIVE) vs. facemask breathing pre-oxygenation for rapid sequence induction in adults: a prospective randomised non-blinded clinical trial. *Anaesthesia* 2018;73(5):564-571. Doi: 10.1111/anae.14215.
84. Ng I, Krieser R, Mezzavia P et al. The use of Transnasal Humidified Rapid-Insufflation Ventilatory Exchange (THRIVE) for pre-oxygenation in neurosurgical patients: a randomised controlled trial. *Anaesth Intensive Care* 2018 ;46(4):360-367. Doi: 10.1177/0310057X1804600403.
85. Heinrich S, Horbach T, Stubner B, Prottegeier J, Irouschek A, Schmidt J. Benefits if heated and humidified high flow nasal oxygen for preoxygenation in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery: a randomized controlled study. *J Obes Bariatrics* 2014;1(1):7.
86. Tan PCF, Millay OJ, Leeton L, Dennis AT. High-flow humidified nasal preoxygenation in pregnant women: a prospective observational study. *Br J Anaesth* 2019;122(1):86-91. Doi: 10.1016/j.bja.2018.08.015.
87. Gallardo A, Gigliotti C, Saavedra S, [Zamarrón-López EI](#), [Guerrero-Gutiérrez MA](#), [Pérez-Nieto OR](#). Strategies for monitoring and predicting failure to high-flow nasal cannula therapy in the ED. *American Journal of Emergency Medicine* 2022; 57: 183-184. Doi: 10.1016/j.ajem.2021.12.046.
88. Roca O, [Messika J](#), [Caralt B](#) et al. Predicting success of high-flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxemic respiratory failure: The utility of the ROX index. *J Crit Care* 2016;35:200-5. Doi: 10.1016/j.jcrc.2016.05.022.
89. [Roca O](#), [Caralt B](#), [Messika J](#) et al. An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal High-Flow Therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199(11):1368-1376. Doi: 10.1164/rccm.201803-0589OC.
90. Karim HMR, Esquinas AM. Success or failure of high flow nasal oxygen therapy: ROX index is good, modified ROX may be better. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200(1):116-117.
91. Goh KJ, Chai HZ, Ong TH et al. Early prediction of high flow nasal cannula therapy outcomes using a modified ROX index incorporating heart rate. *J Intensive Care* 2020;8:41. Doi: [10.1186/s40560-020-00458-z](#).
92. Valencia CF, Lucero OD, Castro OC et al. Comparison of ROX and HACOR scales to predict high-flow nasal cannula failure in patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Sci Rep* 2021;11:22559. Doi: [10.1038/s41598-021-02078-5](#)
93. Blez D, Soulier A, Bonnet F, Gayat E, Garnier M. Monitoring of high-flow nasal cannula for SARS-CoV-2 severe pneumonia: less is more, better look at respiratory rate. *Intensive Care Med* 2020;46(11):2094-5. Doi: 10.1007/s00134-020-06199-9.
94. Apigo M, Schechtman J, Dhliwayo N et al. Development of a work of breathing scale and monitoring need of intubation in COVID-19 pneumonia. *Crit Care* 2020; 24: 477. Doi: [10.1186/s13054-020-03176-y](#)
95. Gallardo A, Zamarrón-López E, Deloya-Tomas E, Pérez-Nieto OR. Advantages and limitations of the ROX index [published online ahead of print, 2022 Mar 23]. *Pulmonology* 2022;S2531-0437(22)00071-X. Doi:10.1016/j.pulmoe.2022.02.008
96. González J, Benítez ID, de Gonzalo-Calvo D et al. Impact of time to intubation on mortality and pulmonary sequelae in critically ill patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Crit Care* 2022;26:18. Doi: [10.1186/s13054-021-03882-1](#).
97. Rello J, Pérez M, Roca O et al. High-flow nasal therapy in adults with severe acute respiratory infection: a cohort study in patients with 2009 influenza A/H1N1v. *J Crit Care* 2012;27:434-439. Doi: 10.1016/j.jcrc.2012.04.006.
98. Kang BJ, Koh Y, Lim C-M et al. Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive Care Med* 2015;41:623-632. Doi: 10.1007/s00134-015-3693-5.

RECIBIDO:
25 octubre 2022
APROBADO:
20 enero 2023

Dextrocardia y herniación intratorácica del hígado. Una rara entidad

Dextrocardia and Intrathoracic Herniation of the Liver. A Rare Entity

Servio Tulio Torres Rodríguez
0000-0001-8914-5588
Danilo Herrera Cruz
0000-0001-5694-5984
Sergio Villeda Castañeda
0000-0003-1958-4707
Elka Lainfiesta Moncada
0000-0003-4051-4172
Karla Marleny Reyes Zúñiga
0000-0003-4615-7823
Lizzette Laura Barbosa
0000-0003-4391-8324

Servio Tulio Torres Rodríguez¹, Danilo Herrera Cruz¹,
Sergio Villeda Castañeda¹, Elka Lainfiesta Moncada²,
Karla Marleny Reyes Zúñiga¹, Lizzette Laura Barbosa³

1. Hospital de Referencia Nacional de Enfermedades Respiratorias, Servicio de cirugía, Guatemala, Guatemala.
2. Hospital de Referencia Nacional de Enfermedades Respiratorias, Servicio de anestesia, Guatemala, Guatemala.
3. Hospital Roosevelt, Servicio de Cirugía, Guatemala, Guatemala.

AUTOR CORRESPONSAL:

Servio Tulio Torres Rodríguez, stuliotr@gmail.com

Resumen

Introducción: la incidencia de dextrocardia como anomalía congénita es menor del 0.01% y la combinación con herniación intratorácica del hígado semejando una neoplasia benigna sin antecedente de trauma toracoabdominal abierto o contuso lo hace aún menos frecuente. **Caso clínico:** se presenta el caso de paciente femenina de 34 años de edad que consulta por dolor de espalda. Al examen físico, se auscultan ruidos cardíacos en el hemitórax derecho y la radiografía de tórax evidencia dextrocardia e imagen que semeja masa supra diafragmática derecha, la TAC trifásica confirma la presencia de protrusión de un segmento del hígado de forma redondeada a través de un defecto no abierto del hemidiafragma derecho. Su tratamiento ha sido conservador. **Conclusión:** la combinación de dextrocardia acompañada de herniación de una porción del hígado a través de un defecto del diafragma derecho es una asociación extremadamente rara y los reportes de caso publicados son escasos.

Palabras clave: dextrocardia, hernia, diafragma, hígado.

Abstract

Introduction: the incidence of dextrocardia as a congenital anomaly is less than 0.01% and the combination with intrathoracic herniation of the liver resembling a benign neoplasm without a history of open or blunt thoracoabdominal trauma makes it even less frequent. **Clinical case:** the case of a 34-year-old female patient who consults for back pain is presented. On physical examination, heart sounds are auscultated in the right hemithorax and the chest X-ray shows dextrocardia and an image that resembles a right supradiaphragmatic mass. Triphasic CT confirms the presence of a rounded protrusion of a segment of the liver through a non-open defect of the liver right hemidiafragma. The treatment has been conservative. **Conclusion:** the combination of dextrocardia accompanied by herniation of a portion of the liver through a defect in the right diaphragm is an extremely rare association and published case reports are few.

Keywords: dextrocardia, hernia, diaphragm, liver.

Caso clínico

Paciente femenina de 34 años de edad, con historia de dolor en tórax posterior derecho de tres meses de evolución. Al examen físico, se encuentra en buen estado general, P/A 120/80 mmHg, FC. 100 x'. No signos de disnea, cianosis, insuficiencia cardíaca, plétora ni ingurgitación yugular. En corazón se auscultan ruidos cardíacos en hemitórax derecho, rítmicos, sin soplos ni reforzamiento del segundo ruido. Pulmones con buena entrada de aire en ambos campos. Sus antecedentes personales incluyen histerectomía con ooforectomía; gineco obstétricos con dos gestas, tres partos y una cesárea.

Laboratorios de ingreso reportan hemoglobina en 14 g/dL, glóbulos blancos en 9700 mg/dL con 58% segmentados. Plaquetas 302 x 10³/mL. Tiempo protombina 12,2 s. INR: 1.13. Tiempo parcial de tromboplastina 35,2 s. Colesterol total 170 mg/dL. Triglicéridos 183 mg/dL. Creatinina en sangre: 0,65 mg/dl. Glucosa en ayunas 73 mg/dl. Pruebas hepáticas: aspartato amino transferasa 20 U/L. Alanino amino transferasa 25 U/L. Bilirrubina total 0,50 mg/dL. Bilirrubina directa 0,25 mg/dL. Albúmina 3,67 g/dL. Electrocardiograma (EKG), FC 100 x', desviación del eje a la derecha e hipertrofia ventricular.

Estudios de imagen: radiografía de tórax reporta imagen redonda a nivel basal derecho de bordes contusos que puede sugerir herniación o eventración diafragmática. El corazón no se puede definir ya que se encuentra retraído hacia la derecha, menos probable sea por dextrocardia (figura 1a). Ultrasonido abdominal informa que el hígado tiene tamaño en límites normales, sin embargo, da la apariencia de haber paso de parte del lóbulo derecho hacia el hemitórax derecho a través de defecto en el diafragma, el cual mide aproximadamente 6,7 cm, hallazgo que podría corresponder a herniación o eventración diafragmática. Vesícula biliar, porta, colédoco, páncreas, bazo y riñones normales (figura 1b).

Figura 1a.

Rx Tórax. Masa sólida intratorácica derecha y

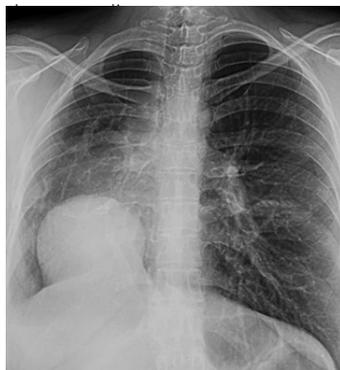


Figura 1b.

Ultrasonido abdominal. Lóbulo hepático derecho de 6,7 cm intratorácico



La tomografía de tórax observa retracción en las estructuras mediastinales hacia el lado derecho y herniación de la cúpula hepática. Las estructuras vasculares mediastinales se ven retraídas al lado derecho. Hay un defecto del diafragma derecho que mide 7 cm y que causa herniación del hígado. El resto del estudio es normal (figuras 2a, 2b, 2c).

Figura 2a.

Corte axial, se observa dextrocardia e hígado herniado



Fig. 2b

Corte coronal. Porción de 7 cm de hígado intratorácico

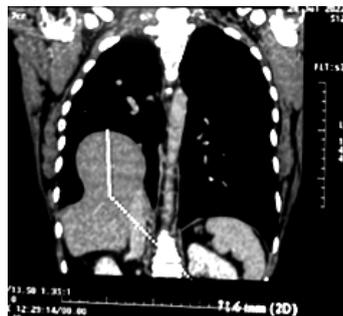


Fig. 2c

Corte sagital. Porción de 7 cm de hígado intratorácico



La tomografía trifásica describe dextrocardia con drenaje de venas pulmonares a vena cava superior como variante anatómica normal. En tórax se visualiza defecto herniario en el aspecto posterior del diafragma derecho a través del cual se hernia hacia la cavidad torácica, hallazgos corresponden a hernia de Bochdalek. Vesícula biliar, porta, colédoco, páncreas, bazo, riñones, estómago y retroperitoneo normales (figuras 3a, 3b, 3c).

Figura 3a.

Se aprecia dextrocardia y órganos abdominales en su lugar

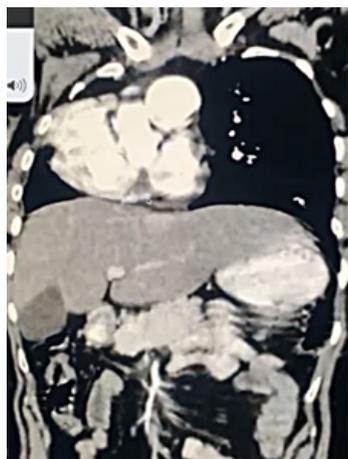


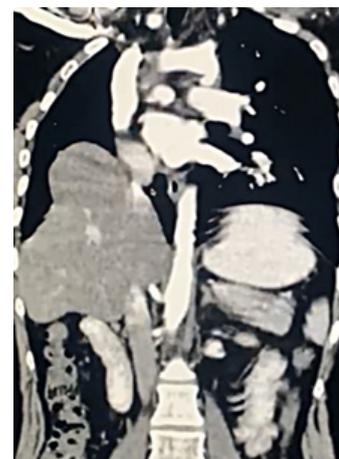
Figura 3b.

Drenaje de venas pulmonares a vena cava superior



Figura 3c.

Porción hepática intratorácica



Basados en datos clínicos de hallazgo incidental, datos de laboratorios, estudios de imágenes, revisión de literatura y opinión de experto, concluimos que la conducta terapéutica en lo inmediato debe ser conservadora con analgésicos y seguimiento según evolución.

Discusión

El motivo de consulta de la paciente fue dolor de espalda, lo que llevó a la toma de radiografía de tórax y como hallazgo incidental se evidenció dextrocardia y masa en la base derecha del hemitórax. La incidencia de dextrocardia como anomalía congénita se presenta alrededor del 0,01% de los nacidos vivos¹ y puede ser observada hasta en el 0,5% de los adultos, muy asociada a anomalías cardíacas² que en la paciente se reporta drenaje de venas pulmonares a vena cava superior. La combinación de dextrocardia con herniación intratorácica del hígado semejando una neoplasia benigna sin antecedente de trauma toracoabdominal abierto o contuso lo hace aún menos frecuente y debe ser diferenciada de cualquier masa intratorácica en el campo pulmonar inferior derecho³ así como de asociación de dextrocardia con hipoplasia pulmonar y hernia diafragmática congénita.⁴

La anomalía hepática de gran volumen con dimensiones de 7 cm, de aspecto benigno y localización intratorácica presentada en la paciente contrasta con otros reportes de casos de neoplasias benignas de tamaños menores (5,6 cm)⁵ o de tumores de malignidad presuntiva de carcinoide detectado por PET, lo que muestra nódulos hipercaptantes con patrones de crecimiento de bajo grado de malignidad.⁶

Además, pueden observarse diferentes alteraciones morfológicas del hígado, como voluminosos lóbulos accesorios, lóbulos ectópicos sin conexión con el tejido hepático normal, a menudo diagnosticados como masa en tórax o conectados al parénquima como en el caso del lóbulo de Riedel.⁷ Las alteraciones morfológicas hepáticas con eventuales implicaciones clínicas se pueden dividir en dos categorías: anomalías de desarrollo defectuoso y de desarrollo excesivo. Además, pueden estar asociadas a defectos del diafragma⁸ tal como en el caso presentado, en que consideramos que se combinan el desarrollo excesivo del domo hepático con defecto herniario diafragmático.

No consideramos el diagnóstico de hernia congénita de Bochdalek, como fue mencionado en el informe de la tomografía trifásica, ya que el defecto es medial al diafragma y no secundario a un defecto en el cierre posterolateral del diafragma durante su desarrollo embrionario,⁹ aunque sí puede caber el diagnóstico diferencial al estar descrita en adulto como hernia congénita diafragmática, asociada a anomalías de tres lóbulos accesorios del hígado.¹⁰

La ausencia de antecedente de trauma cerrado o penetrante, como causa más común de lesión diafragmática, excluye esta posibilidad diagnóstica en la paciente, que si bien su ocurrencia puede ser en ambos lados, en la mayoría de los casos afecta el lado izquierdo por el efecto protector del hígado.¹¹ La hernia diafragmática derecha siguiendo al trauma contuso abdominal es una lesión rara (0,25-1%),¹² y en caso de ruptura espontánea del diafragma, Losanoff et al. reportaron, basados en una revisión de literatura entre 1956-2009, únicamente 28 casos y de ellos solo el 10% tenían herniación del hígado.⁶ La rotura diafragmática espontánea o inducida por esfuerzo es un tipo raro de hernia diafragmática adquirida cuando no hay antecedentes de traumatismo.

Sin antecedentes traumáticos torácicos, ruptura espontánea del diafragma, hallazgo incidental de una porción del hígado ubicado en posición intratorácica de base ancha, sin otros órganos abdominales que le acompañen y sin riesgo de estrangulación. Con un diafragma que mantiene su integridad, sin lesión abierta observada a través de la tomografía computarizada, considerada como el *gold standard* por su alta sensibilidad de las técnicas diagnósticas de hernias diafragmáticas,¹³ se optó por el manejo conservador con analgésicos y seguimiento según evolución.

Conclusión

La combinación de dextrocardia acompañada de herniación de una porción del hígado a través de un defecto del diafragma derecho es una asociación extremadamente rara y los reportes de caso publicados son escasos.

Financiamiento: los autores declaran que el trabajo no tuvo financiamiento.

Conflictos de interés: los autores declaran que no tienen conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Contribuciones de los autores: STTR: atención primaria de paciente, recolección de información clínica, diseño y redacción del artículo, búsqueda de bibliografía. DHC, SVC, ELM: revisión de artículo, búsqueda de bibliografía. KMRZ: atención primaria de paciente, obtención completa de historia clínica. LLB: atención de paciente, obtención de TAC trifásica en otro centro hospitalario.

El Editor en Jefe, Dr. Francisco Arancibia, realizó el seguimiento del proceso de revisión y aprobó este artículo.

Referencias

1. Evans WN, Acherman RJ, Collazos JC et al. Dextrocardia: Practical clinical points and comments on terminology. *Pediatr Cardiol* 2010;31(1):1-6. Doi:10.1007/s00246-009-9516-0
2. Offen S, Jackson D, Canniffe C, Choudhary P, Celermajer DS. Dextrocardia in Adults with Congenital Heart Disease. *Heart Lung Circ* 2016;25(4):352-357. Doi:10.1016/j.hlc.2015.09.003
3. Zasshi. NKSG. Liver herniation simulating a benign lung tumor. *Japanese J Thorac Dis* 1995;33(10):1155-1159.
4. Zasshi. NKSG. A case of right pulmonary hypoplasia with congenital diaphragmatic hernia and dextrocardia. *Japanese J Thorac Dis* 1992;30(10):1889-1894.
5. Ilyas G, Alawad M, Li Z. A Rare Cause of Liver Herniation. *Gastroenterology* 2019;156(4):e1-e2. Doi:10.1053/j.gastro.2018.09.034
6. Samad MA, Ali A, Shih-Della Penna DC, Tiedebohl S. Nontraumatic liver herniation mimicking a right lower lobe lung mass. *J Surg Case Reports* 2021;2021(9):1-3. Doi:10.1093/jscr/rjab387
7. Kurniawan J, Anggraeni D, Dewiasty E, Lutfie L. Riedel's Lobe: Clinical Importance of a Rare Variant in Liver Morphology. *Acta Med Indones* 2017;49(1):57-62.
8. Champetier J, Yver R, Létoublon C, Vigneau B. A general review of anomalies of hepatic morphology and their clinical implications. *Anat Clin* 1985;7(4):285-299. Doi:10.1007/BF01784645
9. Gómez C, García G, Willy M et al. Hernia de Bochdalek asintomática en paciente adulto. *Rev Clínica Med Fam* 2018;11(2):101-104.
10. Ayane GN, Walsh M, Shifa J, Khutsafalo K. Right congenital diaphragmatic hernia associated with abnormality of the liver in adult. *Pan Afr Med J* 2017;28:2-5. Doi:10.11604/pamj.2017.28.70.11249
11. Loumiotis I, Kinkhabwala MM, Bhargava A. Acute Trans-Diaphragmatic Herniation of the Caudate Lobe of the Liver. *Ann Thorac Surg* 2018;105(1):e5-e6. Doi:10.1016/j.athoracsur.2017.08.031
12. Peker Y, Tatar F, Kahya MC, Cin N, Derici H, Reyhan E. Dislocation of three segments of the liver due to hernia of the right diaphragm: Report of a case and review of the literature. *Hernia* 2007;11(1):63-65. Doi:10.1007/s10029-006-0138-7
13. Spiridakis KG, Flamourakis ME, Gkionis IG et al. Right-sided strangulating diaphragmatic hernia in an adult without history of trauma: a case report. *J Med Case Rep* 2021;15(1):1-4. Doi:10.1186/s13256-021-02861-y