

## High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure

Jean-Pierre Frat, M.D., Arnaud W. Thille, M.D., Ph.D., Alain Mercat

N Engl J Med 2015;372:2185-96.

DOI: 10.1056/NEJMoa1503326

### Introducción:

El enriquecimiento del gas inspirado con O<sub>2</sub> suplementario como soporte para los pacientes que presentan hipoxemia de diversas etiologías es una práctica estándar en el cuidado de los pacientes en la terapia intensiva. En pacientes que ventilan espontáneamente y sin necesidad de ventilación no invasiva, el suplemento de O<sub>2</sub> se puede obtener con sistemas de bajo flujo (hasta 15 l/m) o de alto flujo (más de 15 l/m). En el primer caso los dispositivos más utilizados son la cánula nasal, la máscara de O<sub>2</sub> simple, la máscara con reservorio, y la máscara con reservorio y válvula de no re inhalación. Y dentro de los dispositivos de alto flujo están aquellos generados mediante efecto Venturi y administrados a través de máscaras, y la cánula de alto flujo. Los sistemas de bajo flujo tienen algunas desventajas: la FiO<sub>2</sub> es variable y nunca llegan a aportar valores altos, por otro lado la utilización de una máscara como interface siempre genera re inhalación de CO<sub>2</sub> (esto sucede incluso en las llamadas máscaras de “no re inhalación”). En el caso de los generadores de alto flujo la FiO<sub>2</sub> puede ser más estable, aunque también varía de acuerdo al pico de flujo inspiratorio generado por el paciente. Los dispositivos de alto flujo tienen una desventaja importante y es que una gran cantidad de gas llega al paciente a temperatura ambiente y seco (muy baja humedad absoluta), generando baja tolerancia con el paso del tiempo de aplicación. En los últimos años se han incorporado al mercado sistemas para la provisión de alto flujo oxígeno calentado y humidificado a través de una cánula nasal. Existen varios dispositivos en el mercado, cuyo principio de funcionamiento consiste en mezclar aire y oxígeno y entregar la mezcla al paciente mediante un circuito de rama simple conectado a un humidificador activo y de ahí a una cánula nasal especial, siliconada y de mayor calibre que las estándar. Estos dispositivos permiten el ajuste de la FiO<sub>2</sub> independientemente de la velocidad de flujo.

### Presentación del trabajo:

En el trabajo que aquí se presenta los autores nos proponen una “nueva” herramienta para tratar de manera “no invasiva” la falla respiratoria aguda (FRA) hipoxémica, la cánula nasal de alto flujo de oxígeno (CNAF). El trabajo es un estudio prospectivo, multicéntrico, controlado y randomizado que incluye pacientes que ingresan a la UCI con FRA hipoxémica con el objetivo de analizar si la oxigenoterapia de alto flujo o la ventilación no invasiva (VNI), en comparación con la terapia de oxígeno estándar (bajo flujo), podría reducir la tasa de intubación oro traqueal y mejorar los resultados.

En el estudio se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años que cumplieron con cada uno de los siguientes 4 criterios: frecuencia respiratoria (Fr) mayor a 25 c/m, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de 300 o menos con el paciente ventilando con una máscara de O<sub>2</sub> de no re inhalación con un flujo de O<sub>2</sub> de 10 l/m o más durante al menos 15 minutos, una PaCO<sub>2</sub> no mayor a 45 mmHg, y ausencia de historia de enfermedad pulmonar crónica subyacente. Dentro de las 3 horas siguientes a la validación de los criterios de inclusión los pacientes fueron randomizados a:

- a) Terapia de O<sub>2</sub> estándar: administrado de manera continua a través de una máscara de no re inhalación con un flujo de O<sub>2</sub> de 10 l/m o más de acuerdo a saturación parcial de O<sub>2</sub> (SpO<sub>2</sub>), con un objetivo de 92% o más. El tratamiento se sostenía en el tiempo hasta que el paciente mejoraba o se intubaba.
- b) Terapia con O<sub>2</sub> a alto flujo (CNAF): administrado de manera continua y durante 2 días a través de una cánula nasal de alto flujo (Optiflow, Fisher and Paykel Healthcare), humidificado con un equipo de humidificación activa, con una tasa fija de flujo de 50 l/m y una FiO<sub>2</sub> de 1 al inicio del tratamiento. La FiO<sub>2</sub> se ajustaba para obtener una SpO<sub>2</sub> de 92% o más. Luego de los 2 días de CNAF se continuaba el tratamiento con O<sub>2</sub> estándar.
- c) Ventilación no invasiva (VNI): administrada a través de una máscara facial, todos los centros usaron el mismo modelo, conectada a un equipo de terapia intensiva en presión de soporte con la modalidad de ventilación no invasiva activada. El nivel de presión inspirada se programaba con el objetivo de lograr un volumen corriente (V<sub>t</sub>) de 7 a 10 ml/kg de peso predicho, con una PEEP

inicial de entre 2 y 10 cmH<sub>2</sub>O. La PEEP y la FiO<sub>2</sub> se calibraban para obtener una SpO<sub>2</sub> de 92% o más. Se aplicaba VNI por al menos 8 hs continuas por día durante 2 días, se podía re iniciar si la Fr superaba los 25 c/m o si la SpO<sub>2</sub> bajaba de 92%. Entre los períodos de VNI los pacientes utilizaban CNAF.

Variables de resultado:

Primaria: proporción de pacientes que requirieron intubación oro traqueal al día 28.

Con la intención de minimizar el retraso en la intubación en todos los grupos los autores establecieron los siguientes criterios de intubación: inestabilidad hemodinámica, deterioro del estado de conciencia, signos de empeoramiento o persistencia de la falla respiratoria evidenciada por al menos 2 de los siguientes criterios: Fr > 40 c/m, no mejoría del aumento del trabajo de los músculos respiratorios, secreciones excesivas, Ph < 7.35, SpO<sub>2</sub> < 90% por más de 5 minutos sin ninguna disfunción técnica del equipamiento. En ambos grupos de terapia con O<sub>2</sub> se permitía, en el caso de persistir la falla, una prueba con VNI antes de la intubación oro traqueal si el médico a cargo así lo consideraba.

Secundarias: mortalidad en UCI, mortalidad a los 90 días, días libres de asistencia ventilatoria mecánica (AVM), días de UCI. Otras variables estudiadas a mencionar fueron disnea y confort.

Para calcular cuantos pacientes se debían enrolar en el estudio, los autores asumieron una tasa de intubación del 60% en el grupo de O<sub>2</sub> estándar y calcularon así que debían enrolar 300 pacientes para tener un poder del 80% con un error alfa de 0.05 para mostrar una diferencia absoluta de 20 puntos porcentuales en la variable de resultado primaria (intubación) entre la terapia con O<sub>2</sub> estándar y cualquiera de los otros 2 grupos.

De los 525 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión se terminaron enrolando 310. Se asignaron 94 pacientes a O<sub>2</sub> estándar, 106 pacientes a CNAF y 110 pacientes a VNI.

Como datos importantes posteriores a la randomización se debe nombrar que 64% (197 pacientes) de los pacientes incluidos tenían neumonía adquirida de la comunidad como causa de la FRA, y que 77% (238 pacientes) tenían una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de 200 o menos al momento de la inclusión. Las características basales de los pacientes al inicio del estudio fueron similares entre los 3 grupos.

Es interesante ver como se dosificaron los tratamientos al inicio del estudio en cada uno de los 3 grupos. El grupo O<sub>2</sub> estándar utilizó una media de O<sub>2</sub> de 13±5 l/m, el grupo CNAF utilizó un flujo de 48±11 l/m con una FiO<sub>2</sub> media de 0.82±0.21, y el grupo VNI utilizó una media de presión inspirada de 8±3 cmH<sub>2</sub>O con una media de PEEP de 5±1 cmH<sub>2</sub>O y una FiO<sub>2</sub> de 0.67±0.24, alcanzando de esta manera una media de V<sub>t</sub> de 9.2±3 ml/kg.

En cuanto a la variable de resultado primaria los autores no encontraron diferencia significativa (P=0.18) entre el grupo O<sub>2</sub> estándar y los otros 2 grupos. Aunque la diferencia parece ser amplia entre el grupo CNAF y los otros dos grupos como se muestra a continuación:

- Tasa de intubación al día 28:
  - CNAF 38%
  - O<sub>2</sub> estándar 47%
  - VNI 50%

Algo que resulta interesante es que el tiempo transcurrido entre la inclusión al estudio y la intubación no fue diferente entre los grupos, CNAF mediana de 27 hs, O<sub>2</sub> estándar 12 hs y VNI 27 hs, con un valor de P=0.27. Tampoco hubo diferencia entre grupos con respecto a la causa que llevó a la intubación.

Se encontró una diferencia significativa en la mortalidad en UCI, murieron el 11% de los pacientes tratados con CNAF, el 19% de O<sub>2</sub> estándar, y el 25% de los pacientes del grupo VNI (P=0.047), esta diferencia en favor del grupo CNAF se mantuvo a los 90 días. Los días libres de AVM también fueron en favor de CNAF en comparación con los otros 2 grupos.

Los autores también hicieron un análisis post hoc, y encontraron que en el subgrupo de pacientes con PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de 200 o menos la tasa de intubación fue significativamente menor en el grupo de CNAF con respecto a los otros 2 grupos. Del grupo CNAF se intubaron el 35% de los pacientes, del grupo O<sub>2</sub> estándar el 53% y de VNI el 58%, con una P=0.009.

En cuanto a la disnea y al confort, luego de 60 minutos de iniciado el tratamiento, los pacientes del grupo de CNAF refirieron mayor confort y menor disnea que los pacientes de los otros 2 grupos.

### **Discusión:**

En el presente trabajo los autores no encontraron diferencia significativa en la variable de resultado primaria, la tasa de intubación. Esto probablemente esté relacionado a que cuando planificaron el estudio estimaron que el grupo de O2 convencional, grupo contra el cual se iban a comparar las otras 2 técnicas, iba a tener una tasa de intubación del 60%, mucho mayor de la que encontraron una vez terminado el estudio (47%).

Los autores encontraron un menor mortalidad en la UCI y a los 90 días en favor del grupo CNAF en comparación con los otros 2 grupos. Esto probablemente se pueda atribuir a que los pacientes del grupo CNAF presentaron una menor tasa de intubación, especialmente aquellos con una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor a 200.

Quizás una de las cosas que más llama la atención dentro de los resultados es la elevada tasa de intubación del grupo VNI (50%), incluso mayor a la esperada por los propios autores.

También llama la atención que la mortalidad del grupo VNI fue la más alta de las tres. Los autores descartan que esto se deba a un retraso en la decisión de intubar ya que el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la falla fue similar entre los grupos, y argumentan que probablemente hayan sido los elevados volúmenes corrientes alcanzados durante la VNI (9.2±3 ml/kg) los que a través de una mayor probabilidad de generar injuria pulmonar terminaran por influenciar la mortalidad de este grupo aumentándola.

En cuanto a los resultados a favor de la CNAF argumentaron que el mayor confort, la rápida reducción de la disnea y del trabajo respiratorio, pueden ser justificados por la sumatoria de los siguientes efectos: entrega de un gas perfectamente humidificado a la vía aérea, algún grado de PEEP generado por la CNAF, y el lavado del espacio muerto de la vía aérea superior.

### **Conclusión:**

Los autores concluyen que en pacientes con FRA hipoxémica no hipercápnica, el tratamiento con O2 de alto flujo, O2 estándar, o ventilación no invasiva no resultó en tasas de intubación significativamente diferentes. Y destacan que en el grupo de pacientes tratados con CNAF la mortalidad en la UCI y a los 90 días fue significativamente menor.

### **Algunos puntos para detenerse a pensar:**

Si bien con la CNAF no se logró una diferencia significativa en la tasa de intubación, quizás deba entenderse a esto como un error de diseño, debido en este caso a una exagerada estimación de la tasa de intubación del grupo de O2 estándar. Resulta imprescindible remarcar que en el análisis post hoc sí se encuentra diferencia en favor de la CNAF, algo que seguramente llevará a la realización de nuevos estudios para confirmar estos resultados.

En las cartas enviadas al editor varios de los comentarios encuentran que de alguna manera en el trabajo de Frat y col. se ha desfavorecido al grupo VNI. Y esto probablemente sea cierto. Por ejemplo, la utilización de humidificación activa en el grupo VNI no era parte del protocolo establecido y se dejaba a criterio del centro tratante. Sabemos que el desconfort es uno de los factores de riesgo asociado a fracaso durante la VNI en FRA, y si bien la humidificación durante la VNI sigue siendo hoy en día un campo de debate, probablemente el uso de humidificación activa termine por afectar el confort de los pacientes.

Algunas otras consideraciones a resaltar, se disponía de un único modelo de máscara para el estudio, sin posibilidad de rotar a otra interface en caso de considerarse necesario. El tiempo de aplicación de tratamiento con VNI fue de solo 8 hs por día durante 2 días, quizás demasiado poco tiempo para tratar de revertir la FRA establecida. En cuanto a programación de la presión inspirada, sabemos que es la encargada de “soportar” la carga que enfrentan los músculos respiratorios durante la FRA, llama la atención que pareciera ser que no se tituló con este objetivo. La presión inspirada fue programada de acuerdo al monitoreo del Vt con el objetivo de no superar los 9 ml/kg. Quizás la metodología más frecuentemente descrita en la literatura sea seguir parámetros clínicos de disminución del trabajo respiratorio, como Fr y uso de músculos accesorios, y no el Vt como única variable. Es probable que los pacientes en FRA con la sola actividad de sus músculos respiratorios alcancen entre 7 y 9 ml/kg de volumen corriente, con esto quiero decir que quizás el grupo VNI haya sido sub-asistido, y esto parece quedar en evidencia al observar que la presión inspirada media al inicio del estudio fue de 8±3 cmH<sub>2</sub>O,

un valor que a priori parece bastante bajo. También llama la atención el bajo nivel de PEEP utilizado ( $5 \pm 1$  cmH<sub>2</sub>O) y en consecuencia el elevado valor de FiO<sub>2</sub> ( $0.67 \pm 0.24$ ).