



ORIGINAL

Predictores de éxito del tratamiento con cánula nasal de alto flujo en el fallo respiratorio agudo hipoxémico



R. Artacho Ruiz^{a,b,*}, B. Artacho Jurado^c, F. Caballero Güeto^{a,b}, A. Cano Yuste^d, I. Durbán García^a, F. García Delgado^a, J.A. Guzmán Pérez^a, M. López Obispo^{a,e}, I. Quero del Río^f, F. Rivera Espinar^a y E. del Campo Molina^a

^a Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias, Hospital de Montilla, Montilla, Córdoba, España

^b Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Cruz Roja, Córdoba, España

^c Emergency Assessment Unit, John Radcliffe, Oxford University Hospital, Oxford, Reino Unido

^d Servicio de Urgencias, Hospital Quirón-Salud, Córdoba, España

^e Dirección Médica, Hospital Cruz Roja, Córdoba, España

^f Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Quirón-Salud, Córdoba, España

Recibido el 10 de diciembre de 2018; aceptado el 9 de julio de 2019

Disponible en Internet el 24 de agosto de 2019

PALABRAS CLAVE

Fallo respiratorio agudo;
Hipoxemia;
Cánula nasal de alto flujo;
Índice ROX;
Predictores de éxito

Resumen

Introducción: La terapia con cánula nasal de alto flujo (CNAF) se ha introducido recientemente en el tratamiento del fallo respiratorio agudo (FRA), siendo una técnica segura, confortable y eficaz que logra revertir la hipoxemia en estos pacientes. Es necesario disponer de herramientas que nos permitan detectar precozmente el fallo de este tipo de tratamiento para evitar el incremento de la mortalidad que puede conllevar. El objetivo primario de este estudio ha sido analizar el impacto que la frecuencia respiratoria (FR), la saturación periférica de oxígeno (SpO₂), la fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) y el índice ROX (IROX = [SpO₂/FiO₂]/FR) tienen sobre el éxito de la CNAF en los pacientes con FRA hipoxémico. Los objetivos secundarios han sido analizar la estancia y la mortalidad en la UCI y la necesidad de ventilación mecánica (VM). **Material y métodos:** Se trata de un estudio retrospectivo efectuado en una UCI polivalente del Hospital Comarcal de Montilla (Córdoba). Se incluyeron los pacientes tratados con CNAF por FRA hipoxémico desde enero de 2016 hasta enero de 2018.

Resultados: Desde enero de 2016 hasta enero de 2018 se trataron 27 pacientes con FRA, de los cuales 19 (70,37%) presentaban FRA hipoxémico. De estos, 15 (78,95%) respondieron bien al tratamiento y 4 (21,05%) fracasaron. A las 2 h de tratamiento la FR demostró ser el mejor predictor (área bajo la curva ROC [AUROC] 0,858; IC 95%: 0,63-1,05; p=0,035). La FiO₂ y el IROX fueron buenos predictores a las 8 h de tratamiento (FiO₂: AUROC 0,95; IC 95%: 0,85-1,04; p=0,007, e IROX: AUROC 0,967; IC 95%: 0,886-1,047; p=0,005). El mejor punto de corte de la FR a la segunda hora fue de 29 respiraciones/min (sensibilidad 75%, especificidad 87%). El mejor

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rafael.artacho@hotmail.com (R. Artacho Ruiz).

punto de corte de la FiO_2 a las 8 h de tratamiento fue de 0,59 (75% sensibilidad, 93% especificidad). El mejor punto de corte para IROX a las 8 h de tratamiento fue de 5,98 (sensibilidad 100%, especificidad 75%). En el modelo de regresión de Cox, una $\text{FR} < 29$ respiraciones/min a la segunda hora de tratamiento y una $\text{FiO}_2 < 0,59$ e $\text{IROX} > 5,98$ a las 8 h de tratamiento se asociaron a un menor riesgo de VM (FR: HR 0,103; IC 95%: 0,11-0,99; $p=0,05$; FiO_2 : HR 0,053; IC 95%: 0,005-0,52; $p=0,012$, e IROX: HR 0,077; IC 95%: 0,008-0,755; $p=0,028$), respectivamente.

Conclusiones: La FR a la segunda hora de tratamiento y la FiO_2 e IROX a las 8 h de tratamiento fueron los mejores predictores de éxito del CNAF. Una $\text{FR} < 29$ respiraciones/min (2.^a hora), una $\text{FiO}_2 < 0,59$ y un $\text{IROX} > 5,98$ (8.^a hora) se asociaron a un menor riesgo de VM.

© 2021 Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Acute respiratory failure;
Hypoxemia;
High-flow nasal cannula;
ROX index;
Predictors of success

Predictors of success of high-flow nasal cannula in the treatment of acute hypoxemic respiratory failure

Abstract

Background: High-flow nasal cannula (HFNC) therapy is used in the treatment of acute respiratory failure (ARF) and is both safe and effective in reversing hypoxemia. In order to minimize mortality and clinical complications associated to this practice, a series of tools must be developed to allow early detection of failure. The present study was carried out to: (i) examine the impact of respiratory rate (RR), peripheral oxygen saturation (SpO_2), ROX index ($\text{ROXI} = [\text{SpO}_2/\text{FiO}_2]/\text{RR}$) and oxygen inspired fraction (FiO_2) on the success of HFNC in patients with hypoxemic ARF; and (ii) analyze the length of stay and mortality in the ICU, and the need for mechanical ventilation (MV).

Methods: A retrospective study was carried out in the medical-surgical ICU of Hospital de Montilla (Córdoba, Spain). Patients diagnosed with hypoxemic ARF and treated with HFNC from January 2016 to January 2018 were included.

Results: Out of 27 patients diagnosed with ARF, 19 (70.37%) had hypoxemic ARF. Fifteen of them (78.95%) responded satisfactorily to HFNC, while four (21.05%) failed. After two hours of treatment, RR proved to be the best predictor of success (area under the ROC curve [AUROC] 0.858; 95% CI: 0.63-1.05; $P=.035$). For this parameter, the optimal cutoff point was 29 rpm (sensitivity 75%, specificity 87%). After 8 hours of treatment, FiO_2 and ROXI were reliable predictors of success (FiO_2 : AUROC 0.95; 95% CI: 0.85-1.04; $P=.007$ and ROXI: AUROC 0.967; 95% CI: 0.886-1.047; $P=.005$). In the case of FiO_2 the optimal cutoff point was 0.59 (sensitivity 75%, specificity 93%), while the best cutoff point for ROXI was 5.98 (sensitivity 100%, specificity 75%). Using a Cox regression model, we found $\text{RR} < 29$ rpm after two hours of treatment, and $\text{FiO}_2 < 0.59$ and $\text{ROXI} > 5.98$ after 8 hours of treatment, to be associated with a lesser risk of MV (RR: HR 0.103; 95% CI: 0.11-0.99; $P=.05$; FiO_2 : HR 0.053; 95% CI: 0.005-0.52; $P=.012$; and ROXI: HR 0.077; 95% CI: 0.008-0.755; $P=.028$, respectively).

Conclusions: RR after two hours of treatment, and FiO_2 and ROXI after 8 hours of treatment, were the best predictors of success of HFNC. $\text{RR} < 29$ rpm, $\text{FiO}_2 < 0.59$ and $\text{ROXI} > 5.98$ were associated with a lesser risk of MV.

© 2021 Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La oxigenoterapia es la primera línea de tratamiento de la hipoxemia en el fallo respiratorio agudo (FRA). Puede hacerse con dispositivos de bajo flujo, cánula nasal, máscara facial simple o máscara con bolsa reservorio, o con sistemas de alto flujo, como la máscara Venturi. Con los dispositivos de bajo flujo la fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) no es predecible y depende de varios factores: patrón respiratorio del paciente, pico de flujo y sistema utilizado. Con la máscara Venturi la FiO_2 es más predecible, siempre y cuando el flujo aportado supere la demanda de flujo del

paciente. Recientemente se ha incorporado la cánula nasal de alto flujo (CNAF), sistema que utiliza una mezcla de aire y oxígeno, humidificado y calentado, con una tasa de flujo que puede llegar a los 60 l/min. Para entregar esta mezcla de gases se pueden utilizar cánulas nasales de diferentes tamaños o conectores para cánulas de traqueotomía¹⁻³.

La CNAF proporciona un flujo elevado, como se ha comentado, de hasta 60 l/min, con FiO_2 que oscilan entre 0,21 y 1. El gas se calienta, se humedece y se entrega al paciente a través de cánulas nasales. Los efectos favorables descritos son: lavado del espacio muerto orofaríngeo, presión positiva espiratoria (efecto PEEP), mejoría del patrón respi-

ratorio, con disminución de la frecuencia respiratoria (FR), disminución del esfuerzo inspiratorio, mejor tolerancia y confort, incremento del cociente presión de oxígeno arterial $[PaO_2]/FiO_2$, efecto hemodinámico favorable en la insuficiencia cardíaca y entrega de una elevada tasa de flujo que hace que la FiO_2 sea más predecible¹⁻⁶. Además, se ha podido comprobar que disminuye la presión de insuflación pulmonar (*driving pressure*), lo que conlleva un menor daño pulmonar autoinfligido^{7,8}.

Si bien en otras técnicas de soporte respiratorio están bien establecidos los criterios de éxito o fracaso⁹⁻¹³, con CNAF no existen muchos estudios centrados en este aspecto. Frat et al.¹⁴ condujeron un estudio observacional prospectivo en el que trataron secuencialmente con CNAF y ventilación mecánica no invasiva (VMNI) a 28 pacientes con FRA hipoxémico. En este estudio, una $FR > 30$ respiraciones/min en la primera hora de tratamiento se asoció a fracaso de este. Roca et al.¹⁵, en un estudio de cohorte en el que incluyeron 191 pacientes con neumonía, proponen el índice ROX (IROX) como predictor de éxito de CNAF a las 2, 6 y 12 h de tratamiento¹⁵.

Es importante disponer de herramientas que nos permitan detectar precozmente el fracaso de la técnica, ya que un retraso en la intubación puede provocar un aumento de la mortalidad¹⁶.

El objetivo primario de nuestro estudio ha sido analizar el valor de las diferentes variables respiratorias (FR, saturación periférica de oxígeno $[SpO_2]$, FiO_2 e IROX) como predictores de éxito del tratamiento con CNAF en el FRA hipoxémico. Los objetivos secundarios han sido analizar la estancia y la mortalidad en la UCI y la necesidad de ventilación mecánica (VM).

Material y métodos

Se trata de un análisis retrospectivo efectuado en una UCI polivalente del Hospital de Montilla, Córdoba. Utilizamos una base de datos médica que incluía los pacientes mayores de 18 años tratados con CNAF por FRA desde enero de 2016 a enero de 2018. Se incluyeron en el estudio los pacientes tratados con CNAF por FRA hipoxémico. Se indicó CNAF si el paciente tenía una $SpO_2 < 94\%$ respirando con un sistema Venturi con FiO_2 de 0,5 y presentaba una $FR > 25$ respiraciones/min. Se excluyeron los enfermos con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o cualquier patología con fallo respiratorio hipercápnico diferente a EPOC. Se excluyeron también todos los pacientes con una $PaCO_2 > 45$ mmHg. A todos los enfermos se les determinaba basalmente la SpO_2 , la FR y la FiO_2 , y se analizaba a las 2 y a las 8 h de tratamiento. Con estos tres parámetros calculamos el IROX a las 2 y 8 h de tratamiento.

Se definió fallo del tratamiento con CNAF como la necesidad de intubación y soporte con VM. Las indicaciones fueron la falta de mejoría de los signos de trabajo respiratorio, del intercambio de gases o la aparición de deterioro hemodinámico o del nivel de conciencia.

Para administrar CNAF se utilizaron dos tipos de dispositivos: AIRVO 2 (Fisher & Paykel Healthcare, Auckland, Nueva Zelanda) y Optiflow (MR850 calentador y humidificador, con tubo RT202 y cánula nasal RT050/051, Fisher & Paykel Healthcare, Auckland, Nueva Zelanda). A todos los

pacientes se les administró un flujo de 60 l/min, humidificado y calentado a 37 °C, y FiO_2 para mantener una SpO_2 del 94-98%.

El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética Provincial de Córdoba (acta n° 282, ref. 4082).

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se muestran como medianas con rango intercuartílico o medias \pm desviación estándar. Las variables cualitativas se muestran como frecuencias y porcentajes. Para el análisis de contraste de las variables continuas utilizamos la prueba t de Student para variables independientes y apareadas o Mann-Whitney, según el resultado del análisis de distribución de la normalidad con el test de Shapiro-Wilk. Las variables cualitativas se compararon con la prueba chi cuadrado o exacta de Fisher, según conveniencia. Para valorar la capacidad predictiva de las diferentes variables respiratorias, FR, SpO_2 , FiO_2 e IROX, sobre el éxito del CNAF, se efectuó un análisis con la curva ROC (característica receptiva del operador) de cada una de ellas, con el fin de hallar el punto de corte asociado al éxito de la técnica. Se calculó el área bajo la curva ROC (AUROC) para determinar la probabilidad de asociación del punto de corte escogido asociado al éxito de la CNAF. Se dio el análisis como válido si $AUROC \geq 0,75$. Se escogió el valor de corte con mejor relación sensibilidad/especificidad. Se calculó el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN). La posible asociación del punto de corte de la variable respiratoria, dado en el análisis de la curva ROC, con la necesidad de VM a las 96 h de tratamiento, se analizó mediante un modelo de regresión de Cox. El resultado obtenido en este modelo se volvió a analizar ajustándolo por otras covariables que pudieran inducir confusión o interacción. Previo a esta medida de asociación, se procedió a un análisis univariante de cada una de las covariables, siendo incluidas en el modelo si la $p < 0,2$. Se analizó la asociación de ambos puntos de corte, mediante una regresión de Cox, con la supervivencia a las 96 h de tratamiento. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa si $p \leq 0,05$.

Para el análisis estadístico utilizamos el software SPSS 15,0 para Windows.

Resultados

Desde enero de 2016 a enero de 2018 se trataron con CNAF 27 enfermos por FRA, de los cuales 19 (70,37%) presentaban FRA hipoxémico (fig. 1).

De los 19 pacientes tratados con CNAF, 4 (21,05%) fracasaron y tuvieron que ser intubados y conectados a un ventilador mecánico (3 pacientes con neumonía [75%] y uno con sepsis [25%]). El resto de los pacientes, 15 (78,95%), respondieron bien al tratamiento. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en edad, en género ni en los valores basales de FR, SpO_2 y APACHE II entre los pacientes que respondieron favorablemente y en los que fracasó el tratamiento con CNAF (tabla 1). En términos generales, y sin distinguir entre éxito y fracaso, el soporte con CNAF produjo una disminución significativa de la FR a la segunda hora de tratamiento (FR basal 30 [28-35]; FR 2.^a hora 25 [24-30]; IC 95%: 3,51-7,96; $p < 0,001$), y aumento de la SpO_2 (SpO_2

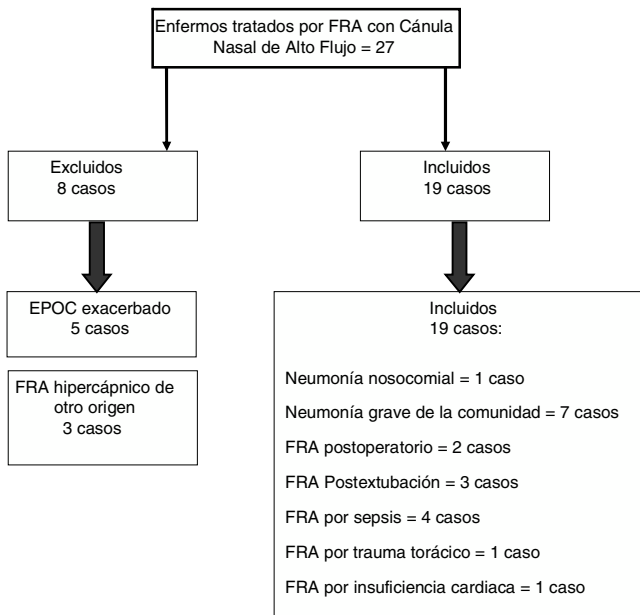


Figura 1 Selección de pacientes.

Tabla 1 Valores basales de las variables respiratorias

Variable	Éxito	Fracaso	p
FR basal	30 (25-41)*	31 (30-33)*	0,16
SpO ₂ basal (%)	90 (85-92)**	87,5 (85,5-89,5)**	0,85
APACHE II	15 (11-20)**	17,5 (15,25-19,75)**	0,66

* Percentiles 5, 95.

** Percentiles 25, 75.

Los valores se muestran como medianas con rango intercuartílico.

basal 89% [85-91]; SpO₂ 2.^a hora 95% [93-96]; IC 95%: -8,79 a -2,89; p=0,001). En la tabla 2 se muestran los resultados de FR, SpO₂, FiO₂ e IROX a la 2.^a y a la 8.^a hora de tratamiento en los pacientes con éxito y con fracaso. Los pacientes que tenían una SpO₂ igual o superior al 94% (objetivo de SpO₂ en nuestro estudio) a las 8 h tuvieron una menor probabilidad de fracasar que los que presentaban una SpO₂ inferior a 94% (OR: 0,024; IC 95%: 0,001-0,497; p=0,016). Analizamos los resultados de la curva ROC para las diferentes variables respiratorias si el AUROC ≥ 0,75. El mejor predictor a la 2.^a hora de tratamiento fue la FR (AUROC 0,85; IC 95%: 0,63-1,05; p=0,035). La FiO₂ y el IROX fueron buenos predictores a las 8 h (FiO₂: AUROC 0,95; IC 95% 0,85-1,04; p=0,007, y IROX: AUROC 0,967; IC 95%: 0,886-1,047; p=0,005) (tabla 3). El análisis de la curva ROC de la FR a la segunda hora de tratamiento con CNAF nos dio un punto de corte de 29 respiraciones/min, mientras que los obtenidos con la FiO₂ e IROX a las 8 h fueron de 0,59 y 5,98, respectivamente (tabla 3). El VPP y el VPN para la FR fue del 60 y del 93%, respectivamente. El VPP para la FiO₂ fue del 75%, mientras que el VPN fue del 93%. El VPP para IROX fue del 93% y el VPN, del 75%. Se analizó la asociación de riesgo entre los puntos de corte obtenidos de FR, FiO₂ e IROX con la necesidad de VM, mediante un modelo de regresión de Cox (tabla 4). Los pacientes con una FR < 29 respiraciones/min a la 2.^a hora presentaron un riesgo significativamente inferior de tratamiento con VM (HR 0,103; IC95%: 0,11-0,997; p=0,05). Lo mismo se observó en los pacientes que necesitaron una FiO₂ < 0,59 a las 8 h (HR 0,053; IC 95%: 0,005-0,520; p=0,012) y con los que tenían un IROX > 5,98 a las 8 h (HR 0,077; IC 95%: 0,008-0,755; p=0,028). El análisis univariante de las posibles covariables inductoras de confusión y/o interacción (género-hombre, edad y APACHE II) dio una p > 0,2 en cada una de ellas, por lo que no fueron incluidas en el modelo de regresión (tabla 5). La estancia media fue

Tabla 2 Valores de FR, SpO₂, FiO₂ e IROX a la 2.^a y a la 8.^a hora de tratamiento

Variable	Éxito	Fracaso	p
FR 2. ^a hora	25 (18-32)*	30 (25-35)*	0,01
FR 8. ^a hora	21 (15-34)*	30 (23-35)*	0,04
SpO ₂ 2. ^a hora (%)	95 (94-96)**	93 (85,5-96)**	0,11
SpO ₂ 8. ^a hora (%)	97 (95-98)**	88 (83-93)**	0,04
FiO ₂ 2. ^a hora	0,5 (0,47-0,6)**	0,55 (0,48-0,9)**	0,286
FiO ₂ 8. ^a hora	0,47 (0,44-0,5)**	0,65 (0,65-0,91)**	0,002
IROX 2. ^a hora	7,60 (5,3-10,73)*	5,73 (2,57-7,68)*	0,042
IROX 8. ^a hora	8,44 (6,46-13,86)*	4,75 (2,68-7,56)*	0,002

* Percentiles 5, 95.

** Percentiles 25, 75.

Los valores se muestran como medianas con rango intercuartílico.

Tabla 3 Curvas ROC de FR (2.^a hora), FiO₂ (8.^a hora) e IROX (2.^a y 8.^a horas)

Variable	AUROC	IC 95%	P. corte	Sens / Especif	p
FR 2. ^a hora	0,858	0,63-1,05	29	75% / 87%	0,035
FiO ₂ 8. ^a hora	0,95	0,85-1,04	0,59	75% / 93%	0,007
IROX 2. ^a hora	0,767	0,497-1,036	4,98	100% / 50%	0,11
IROX 8. ^a hora	0,967	0,886-1,047	5,98	100% / 75%	0,005

Tabla 4 Modelo de regresión de Cox para analizar el efecto de la FR < 29 rpm, FiO₂ < 0,59 e IROX > 5,98 sobre la necesidad de ventilación mecánica

Variable	HR	IC 95%	p
FR < 29 rpm	0,103	0,11-0,997	0,05
FiO ₂ < 0,59	0,053	0,005-0,520	0,012
IROX > 5,98	0,077	0,008-0,755	0,028

HR: hazard ratio.

Tabla 5 Análisis univariante de las covariables género, edad y APACHE II

Variable	HR	IC 95%	P
Género (hombre)	0,82	0,11-5,9	0,84
Edad	1	0,93-1,07	0,99
APACHE II	1,06	0,9-1,25	0,44

HR: hazard ratio.

significativamente inferior en los pacientes con éxito de tratamiento (éxito $4,6 \pm 2,32$ días; fracaso $10,75 \pm 4,5$ días; IC 95%: $-9,51$ a $-2,78$; $p=0,001$). El riesgo de mortalidad fue significativamente superior en los pacientes que fracasaron (OR 8,5; IC 95%: 2,31-31,24; $p=0,035$) (tabla 6).

Discusión

En nuestro estudio, una FR inferior a 29 respiraciones/min a las 2 h de tratamiento con CNAF o una FiO₂ inferior a 0,59 y un IROX superior a 5,98 a las 8 h se asociaron con éxito de la técnica y menor necesidad de VM. Es importante disponer de herramientas que nos permitan predecir el éxito o el fracaso de este tipo de soporte respiratorio, ya que un retraso en la intubación y en la VM pueden conllevar un incremento de la mortalidad, como se puso de manifiesto en el estudio de Kang et al.¹⁶. Estos autores demostraron que los pacientes que fracasaron con CNAF y que se intubaron más precozmente (en las primeras 48 h en su estudio) tuvieron una menor mortalidad que los que tardaron más en intubarse (después de 48 h de iniciado el tratamiento con CNAF). Uno de los efectos observados del tratamiento con CNAF en el FRA es la disminución de la FR^{7,17}. Roca et al.¹⁵ observaron una reducción significativa de la FR en los pacientes con éxito de CNAF a las 2 h de tratamiento (FR 25 [22-28]) comparados con los que fracasaron (FR 28 [22-32], $p=0,023$). En nuestro estudio la FR a las 2 h fue significativamente inferior en los pacientes con éxito, 25 (18-32), al compararla con la FR de los pacientes que fracasaron, 30 (23-35), $p=0,01$. Similares resultados obtuvieron Frat et al.¹⁴ en el estudio que efectuaron en 28 pacientes con FRA hipoxémico, de los cuales 23 presentaban criterios de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Todos los pacientes fueron tratados secuencialmente con CNAF y VMNI. Tras una hora de tratamiento con CNAF, los enfermos que presentaban una FR > 30 respiraciones/min tenían una mayor probabilidad de fracasar y ser intubados (sensibilidad 94,1%, especificidad 87,5%). Maggioro et al.¹⁸, en un grupo de pacientes intubados y ventilados durante un periodo de tiempo superior a 24 h y extubados con un cociente PaO₂/FiO₂ ≤ 300, compararon CNAF con oxigenoterapia con

sistema Venturi, observando una reducción significativa de la FR a la primera hora en los pacientes tratados con CNAF ($p < 0,01$).

A las 8 h, los pacientes que recibieron una FiO₂ < 0,59 tuvieron más probabilidades de éxito que los que fueron tratados con una FiO₂ > 0,59. La norma general en todos los estudios es comenzar aplicando una FiO₂ elevada, de 1, para conseguir un objetivo de saturación, reduciéndola posteriormente según la respuesta del paciente. Nosotros iniciamos el tratamiento con una FiO₂ suficiente para alcanzar una SpO₂ del 94-98%, siguiendo las recomendaciones de las guías británicas sobre oxigenoterapia. Debido al descenso gradual de la PaO₂ con la edad, la cifra ideal de PaO₂ se puede calcular restando a 100 mmHg el producto de la edad por 0,3 (PaO₂ ideal = 100 mmHg - 0,3 × edad). En términos de SpO₂ esto se podría extrapolar a unos valores del 94-98% en la mayoría de las situaciones. El límite superior propuesto en estas guías, 98%, se establece con la idea de evitar los efectos deletéreos de la hiperoxemia, mientras que el límite inferior, 94%, cerca del límite inferior de la normalidad, asegura que la SpO₂ permanezca por encima del 90% ante pequeños descensos de la SpO₂¹⁹. La CNAF consigue una FiO₂ más estable y predecible que la oxigenoterapia convencional al aportar un flujo elevado, por encima de la tasa de flujo del paciente, lo que evita la dilución con aire ambiente y un mayor grado de mejoría de la oxigenación. Otro factor que influye en esta es el efecto PEEP conseguido con CNAF, proporcional a la tasa de flujo empleada^{17,20}. Algunos autores observan una mejoría de la PaO₂, pero no del cociente PaO₂/FiO₂, lo que atribuyen a un incremento de la FiO₂ más que al efecto PEEP de la CNAF¹⁴. Otros autores sí objetivan mejoría del cociente PaO₂/FiO₂ a las 24 h de tratamiento con CNAF¹⁸. Este incremento conjunto de la PaO₂ y del cociente PaO₂/FiO₂ se puede atribuir a un efecto de reclutamiento alveolar inducido por la PEEP²¹. La respuesta de la PaO₂ al aumento de la FiO₂ depende del mecanismo responsable de hipoxemia. Si esta se debe principalmente a cocientes ventilación/perfusión bajos, la hipoxemia mejorará al incrementar la FiO₂. Por otra parte, si el mecanismo responsable es el shunt, la respuesta será mínima²². Esto puede explicar la ausencia de mejoría del cociente PaO₂/FiO₂ en el trabajo de Frat et al.¹⁴, en el que había una considerable proporción de pacientes con SDRA. En nuestro estudio los pacientes que fracasaron, 4, necesitaron FiO₂ más elevadas y presentaron SpO₂ más bajas, a las 2 y a las 8 h, que los pacientes que respondieron bien al tratamiento (FiO₂ éxito 8.ª h: 0,47 [0,44-0,5]; FiO₂ fracaso 8.ª h: 0,65 [0,65-0,91]; $p=0,002$; SpO₂ éxito 8.ª h: 97% [95-98], SpO₂ fracaso 8.ª h: 88% [83-93]; $p=0,04$). Tres de los 4 enfermos (75%) presentaban neumonía grave de la comunidad, una patología que puede cursar con un considerable porcentaje de shunt. Reske et al.²² relacionaron en un estudio el cociente PaO₂/FiO₂ con el porcentaje de shunt. Con un cociente PaO₂/FiO₂ = 200 el shunt mínimo fue del 21,3%, pudiendo llegar al 48,4%. Con un cociente PaO₂/FiO₂ de 100 mmHg el shunt osciló entre el 36 y el 66,3%. Se sabe que cuando la fracción de shunt supera el 30% la respuesta de la PaO₂ a los incrementos de la FiO₂ es mínima. Además, el aporte de una FiO₂ alta podría aumentar aún más el grado de desigualdad ventilación/perfusión, lo que contribuiría al empeoramiento de la oxigenación^{23,24}. Es obvio que los 4 pacientes que fracasaron en nuestro estudio debían tener

Tabla 6 Estancia media y mortalidad en UCI de los pacientes con éxito y fracaso

Resultado (n)	Estancia media (días)	IC 95%	p
Éxito (15)	4,6 ± 2,32	(-9,51)-(-2,78)	0,001
Fracaso (4)	10,75 ± 4,5		

Mortalidad de los pacientes con éxito y fracaso				
Resultado (n)	Muertes, n (%)	OR	IC 95%	p
Éxito (15)	0 (0)	8,5	2,31-31,24	0,035
Fracaso (4)	2 (50)			

porcentajes de shunt elevados, dada la mayor necesidad de FiO_2 y SpO_2 más bajas, lo que podría justificar la falta de respuesta al tratamiento con CNAF.

La SpO_2 mejoró significativamente con la CNAF, siendo esta respuesta evidente a las 2 h. No se encontraron en ese momento diferencias significativas entre los pacientes con éxito y fracaso, pero a las 8 h sí las hubo. Además, los pacientes que a las 8 h mantuvieron una SpO_2 igual o superior al 94% (objetivo de saturación en nuestro estudio) tuvieron una menor probabilidad de fracaso. Roca et al.¹⁵ encontraron una SpO_2 significativamente más alta en los pacientes con éxito desde la segunda hora de tratamiento (97% [95-99] frente al 96% [94-98] en los pacientes con fracaso, $p=0,032$). Calculamos el IROX a la 2.^a y 8.^a hora, siendo significativamente más elevado, en ambas, en los pacientes con éxito (2.^a hora: 7,60 [6,58-10], frente a 5,73 [3,09-7,46], $p=0,042$; 8.^a hora: 8,44 [7,92-11,38] frente a 4,75 [3,01-7,04], $p=0,002$). Roca et al.¹⁵ encontraron una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con éxito y fracaso desde la 2.^a hora de tratamiento, siendo muy significativa a las 6, a las 12 y a las 24 h ($p < 0,001$). El punto de corte calculado con la curva ROC a las 8 h (5,98), en nuestra serie, se asoció con una menor necesidad de tratamiento con VM en el modelo de regresión de COX (HR 0,077; IC 95%: 0,008-0,755; $p=0,028$). Roca et al.¹⁵ encontraron también una menor asociación de riesgo de VM en los pacientes con un $\text{IROX} \geq 4,88$ desde la segunda hora de tratamiento. En este mismo estudio los autores calcularon el IROX asociado a fracaso de CNAF a las 2, a las 6 y a las 12 h, que fue de 2,85, 3,47 y 3,85, respectivamente. ¿Cómo interpretar estos resultados? La mayoría de los pacientes se intubaron a partir de las 12 h de tratamiento. Por lo tanto, si un enfermo tiene un IROX a las 12 h $> 4,88$, la probabilidad es menor que si presenta un $\text{IROX} < 3,85$. ¿Qué ocurre entre estos dos valores, 3,85 y 4,88? Es lo que los autores denominan zona gris. Los pacientes que se encuentran en esta zona deben ser manejados con sumo cuidado y controlarlos con más frecuencia. Si la tendencia del IROX es a subir, la probabilidad de éxito es mayor, pero si ocurre lo contrario, la probabilidad de intubarlos es elevada. Los valores de IROX calculados en nuestros enfermos difieren con los de Roca et al.¹⁵. Pensamos que puede ser debido al menor número de pacientes incluidos, a los diferentes tiempos de control y a las diferentes patologías tratadas en nuestra serie. La evolución del FRA en un postoperado puede diferir de la presentada en un FRA debido a una neumonía grave.

Podríamos, por tanto, plantear la posibilidad de la existencia de diferentes valores de IROX según la causa del FRA. La definición de Berlín del SDRA valora la gravedad de este con el cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, calculado con una PEEP mínima de 5 cmH_2O , siendo grave si $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ mmHg , moderado si está entre 100-200 mmHg y leve si $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ es de 200-300 mmHg ²⁵. La PEEP alcanzada con la CNAF, a 50 l/min, llega a ser de $3,81 \pm 1,33$ mmHg con la boca cerrada²⁰, muy cercano a la PEEP de 5 cmH_2O utilizada como criterio de definición de SDRA. En nuestro estudio se incluyeron 4 pacientes con FRA hipoxémico con infiltrados pulmonares bilaterales secundarios a sepsis (fig. 1), de los cuales 3 (75%) respondieron bien al tratamiento y uno (25%) fracasó y tuvo que ser intubado por deterioro hemodinámico a las 4 h. El cociente $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ de los 3 pacientes que respondieron bien al tratamiento con CNAF era superior a 188, mientras que el $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ del que fracasó era de 133,84 en el momento de ser intubado. Este enfermo sobrevivió y fue finalmente dado de alta del hospital. Se podía haber diagnosticado de SDRA a estos pacientes, ya que dichos infiltrados no se debían a fallo cardíaco o a sobrecarga de volumen²⁶, pero no podemos asegurarlo al no conocer con precisión la PEEP que tenían. El SDRA, incluido en el FRA hipoxémico *de novo* en unas recientes guías, es una de las patologías en las que la evidencia no recomienda el uso de soporte respiratorio no invasivo²⁷. Recientemente se ha podido demostrar que la CNAF disminuye la presión de insuflación pulmonar (*driving pressure*), lo que sugiere que este tipo de soporte puede reducir el estiramiento y la tensión pulmonares y el daño pulmonar autoinfligido^{7,28}. En pacientes con SDRA ventilados mecánicamente se ha comprobado que la presión de insuflación (*driving pressure*) es un fuerte predictor de supervivencia, recomendando los autores mantenerla ≤ 13 cmH_2O ^{29,30}. Messika et al.³¹, en un estudio observacional, trataron con CNAF 45 pacientes diagnosticados de SDRA, de los cuales 18 (40%) requirieron intubación y VM. De estos, 9 (50%) fallecieron en la UCI. Observaron que el cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de los pacientes que fracasaron y fueron intubados era más bajo, desde el inicio del tratamiento, que los que no precisaron VM (115,3 [84-177,1] frente a 145,3 [97,5-223,5]; $p=0,26$). A las 12 h los pacientes que fracasaron tenían un cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ significativamente más bajo que los que no se intubaron (91,5 [64-129,5] frente a 124 [93-217]; $p=0,02$). Los autores asumieron que las presiones generadas por la CNAF a 60 l/min cumplían con los criterios exigidos para diagnosticar y valorar la

gravidad del SDRA según la definición de Berlín. Antonelli et al.³² observaron que los pacientes tratados con VMNI por FRA hipoxémico con un cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 146$ mmHg, después de una hora de tratamiento, tenían más probabilidades de fracasar. Llama la atención que los pacientes de Messika que fueron intubados tenían cocientes $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, a las 12 h de tratamiento, más bajos que el valor propuesto, como indicador de fracaso, por Antonelli a la hora de tratamiento. El estudio de Messika fue comentado por Medina y Alapont³³. Estos autores afirman en su escrito que la mortalidad del SDRA varía entre un 20 y un 60%, existiendo una relación entre el nivel de PEEP, el cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ y la mortalidad. Así, en pacientes intubados y ventilados con una PEEP > 10 cmH₂O, si el cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$, la mortalidad es del 60,3%. Muchos intensivistas no están de acuerdo con continuar con VMNI en pacientes con SDRA si el cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ después de una hora de tratamiento es inferior a 175. Estos autores no comparten la idea de tratar pacientes diagnosticados de SDRA con un cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$, es decir, SDRA moderado-severo, con CNAF. Ellos opinan que si un paciente con SDRA se trata con VMNI y no se consigue, en una hora, un cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 175$, debe ser intubado. El cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ valora solamente la oxigenación. El IROX propuesto por Roca et al.¹⁵ combina oxigenación ($\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$) y trabajo respiratorio (FR). Pensamos que este índice puede ser más útil para decidir si un paciente debe ser intubado y tratado con VM.

Limitaciones del estudio

Encontramos dos limitaciones en nuestro estudio. La primera es el escaso tamaño de la muestra y el haber sido efectuado en un solo centro. El análisis de asociación de riesgo entre los pacientes con una FR < 29 respiraciones/min a la 2.ª hora de tratamiento, $\text{FiO}_2 < 0,59$ e IROX > 5,98 a las 8 h de tratamiento con la necesidad de VM, nos da un HR de 0,103 en el caso de la FR, de 0,053 en el caso de la FiO_2 y 0,077 para IROX. Sin embargo, el intervalo entre el valor mínimo y máximo del IC 95% es amplio. Este aspecto del análisis estadístico nos indica poca precisión de la prueba, debiéndose al reducido tamaño muestral.

Una segunda limitación la constituyen los diferentes tipos de patologías incluidos en nuestro estudio. Roca et al.¹⁵ incluyeron solo pacientes con neumonía y concluyeron que un índice ROX > 4,88 a partir de las 2 h de tratamiento con CNAF se asoció a éxito de la técnica. El diseño diferente de nuestro trabajo podría explicar la disparidad de resultados entre uno y otro estudio.

Conclusiones

Una FR inferior a 29 respiraciones/min a la segunda hora de tratamiento y una FiO_2 inferior a 0,59 e IROX superior a 5,98 a las 8 h se asociaron a éxito de la CNAF en el FRA hipoxémico.

El fracaso de la técnica conlleva una mayor estancia y mortalidad en la UCI y una mayor necesidad de VM.

Hacen falta estudios prospectivos con una muestra más amplia para confirmar estos resultados.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

Autoría

Rafael Artacho Ruiz: coordinador del estudio, revisión base de datos, búsqueda bibliográfica, análisis estadístico.

Belén Artacho Jurado: búsqueda bibliográfica, elaboración del manuscrito, análisis estadístico.

Francisco Caballero Güeto: búsqueda bibliográfica, elaboración del manuscrito, revisión base de datos.

Ángela Cano Yuste: análisis estadístico.

Ignacio Durbán García: búsqueda bibliográfica, elaboración del manuscrito, revisión base de datos.

Francisco García Delgado: búsqueda bibliográfica, elaboración del manuscrito, revisión base de datos.

José Antonio Guzmán Pérez: búsqueda bibliográfica, elaboración del manuscrito, revisión base de datos.

Manuel López Obispo: búsqueda bibliográfica, elaboración del manuscrito.

Isabel Quero del Río: búsqueda bibliográfica, elaboración del manuscrito.

Francisco Rivera Espinar: búsqueda bibliográfica, elaboración del manuscrito, revisión base de datos, análisis estadístico.

Emilio del Campo Molina: búsqueda bibliográfica, elaboración del manuscrito, revisión base de datos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses para la realización de este estudio.

Agradecimientos

Queremos expresar nuestro agradecimiento al Dr. José María Guzmán Jiménez, UW School of Aquatic and Fishery Sciences, University of Washington, EE.UU., por su ayuda en la redacción del texto en inglés.

Bibliografía

1. Spoletini G, Alotaibi M, Blasi F, Hill NS. Heated humidified high-flow nasal oxygen in adults. Mechanism of action and clinical implications. *Chest*. 2015;148:253–61.
2. Roca O, Hernández G, Diaz-Lobato S, Carratalá JM, Gutiérrez R, Masclans JR, Spanish Multidisciplinary Group of High Flow Supportive Therapy (HiSpaFlow). Current evidence for the effectiveness of heated and humidified high flow nasal cannula supportive therapy in adult patients with respiratory failure. *Crit Care*. 2016;20:109, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1263-z>.
3. 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;60:1369–76.
4. Gotera C, Díaz Lobato S, Pinto T, Winck JC. Clinical evidence on flow oxygen therapy and active humidification in adults. *Rev Port Pneumol*. 2013;19:217–27.
5. Möller W, Celik G, Freng S, Bartenstein P, Meyer G, Eickelberg O, et al. Nasal high flow clears anatomical dead

- space in upper airway models. *J Appl Physiol.* 2015;118:1525–32.
6. Roca O, Riera J, Torres F, Masclans JR. High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure. *Respir Care.* 2010;55:408–13.
 7. Mauri T, Turrini C, Eronia N, Grasselli G, Volta CA, Bellani G, et al. Physiologic effects of high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:1207–15.
 8. Goligher EC, Slutsky A. Not just oxygen? Mechanisms of benefit from high-flow nasal cannula in hypoxemic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:1128–31.
 9. Adda M, Coquet I, Darmon M, Thiery G, Schlemmer B, Azoulay E. Predictors of noninvasive ventilation failure in patients with hematologic malignancy and acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 2008;36:2766–72.
 10. Carron M, Freo U, Zorzi M, Ori C. Predictors of failure of noninvasive ventilation in patients with severe community-acquired pneumonia. *J Crit Care.* 2010;25:540.e9–14.
 11. Yang L, Zhao A, Jinqiang C, Yaoyang L, Yangfeng T, Qingqi H, et al. Risk factors for noninvasive ventilation failure in patients with post-extubation acute respiratory failure after cardiac surgery. *J Thorac Dis.* 2018;10:3319–28.
 12. Ozyilmaz E, Ugurlu AO, Nava S. Timing of noninvasive ventilation failure: Causes, risk factors, and potential remedies. *BMC Pulm Med.* 2014;14:19.
 13. Nicolini A, Lemyze M, Esquinas A, Barlascini C, Cavalleri MA. Predictors of noninvasive ventilation failure in critically ill obese patients: A brief narrative review. *Adv Respir Med.* 2017;85:264–70.
 14. Frat JP, Brugiere B, Ragot S, Chatellier D, Veinstein A, Goudet V, et al. Sequential application of oxygen therapy via high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in acute respiratory failure: An observational pilot study. *Respir Care.* 2015;60:170–8.
 15. Roca O, Messika J, Samper M, Sztrymf B, Hernández G, García de Acilu M, et al. An index combining respiratory rate and oxygenation to predict outcome of nasal high flow therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199:1368–76, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201803-0589OC>.
 16. Kang BJ, Kohn Y, Lim CM, Huh JW, Baek S, Han M, et al. Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive Care Med.* 2015;41:623–32.
 17. Nishimura M. High-flow nasal cannula oxygen therapy in adults: Physiological benefits, indication, clinical benefits and adverse effects. *Respir Care.* 2016;61:529–41.
 18. Maggiore SM, Idone FA, Vaschetto R, Festa R, Cataldo A, Antonicelli F, 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;190:282–8.
 19. O'Driscoll BR, Howard L, Earis J, Mak V, Bajwah S, Beasley R, et al., British Thoracic Society Emergency Oxygen Guideline Development Group. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *Thorax.* 2017;72(Suppl 1):ii1–90.
 20. Parke RL, McGuinness SP. Pressures delivered by nasal high flow oxygen during all phases of the respiratory cycle. *Respir Care.* 2013;58:1621–4.
 21. Frat J-P, Coudroy R, Marjanovic N, Thille AW. High-flow nasal oxygen therapy and noninvasive ventilation in the management of acute hypoxemic respiratory failure. *Ann Transl Med.* 2017;5:1–8.
 22. Reske AW, Costa ELV, Reske AP, Rau A, Borges JB, Beraldo MA, et al. Bedside estimation of nonaerated lung tissue using blood gas analysis. *Crit Care Med.* 2013;41:732–43.
 23. Petersson J, Glenny R. Gas exchange and ventilation-perfusion relationships in the lung. *Eur Respir J.* 2014;44:1023–41.
 24. Baumgardner JE, Hedenstierna G. Ventilation/perfusion distributions revisited. *Curr Opin Anesthesiol.* 2016;29:2–7.
 25. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al., ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome. The Berlin Definition. *JAMA.* 2012;307:2526–33.
 26. Hernández G, Roca O, Colinas L. High-flow nasal cannula support therapy: New insights and improving performance. *Crit Care.* 2017;21, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-017-1640-2>.
 27. Rocchwerger B, Brocahard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J.* 2017;50, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02426-2016>.
 28. Goligher EC, Slutsky A. Not just oxygen? Mechanisms of benefit from high-flow nasal cannula in hypoxemic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:1128–31.
 29. Guérin C, Papazian L, Reignier J, Ayzac L, Loundou A, Forel JM. Effect of driving pressure on mortality in ARDS patients during lung protective mechanical ventilation in two randomized controlled trials. *Crit Care.* 2016;20:384.
 30. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2015;372:747–55.
 31. Messika J, Ahmed KB, Gaudry S, Miguel-Montanes M, Rafat C, Sztrymf B, et al. Use of high-flow nasal cannula oxygen therapy in subjects with ARDS: A 1-year observational study. *Respir Care.* 2015;60:1–8.
 32. Antonelli M, Conti G, Moro ML, Esquinas A, González-Díaz G, Confalonieri M, et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: A multicenter study. *Intensive Care Med.* 2001;27:1718–28.
 33. Medina A, Alapont VM. Seriously should we be treating severe ARDS with high-flow nasal cannula oxygen? *Respir Care.* 2015;60:e148.