



TRABAJO DE INVESTIGACIÓN FINAL DE CARRERA
LIC. EN KINESIOLOGÍA Y FISIATRÍA

**Oxigenoterapia con Cánulas Nasales de Alto Flujo en
Pacientes Críticos: Una Revisión Narrativa**

Apellido y Nombre del alumno: Giacobini, Florencia Belén

Apellido y Nombre del Tutor: Gallardo, Adrián

Apellido y Nombre del Director de Carrera: Lovazzano, Pablo

Buenos Aires, Argentina

14 Noviembre, 2022

Resumen

Introducción: La oxigenoterapia otorgada a través de cánulas nasales de alto flujo (CNAF) se popularizó para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda (IRA) en la última década y con mayor auge durante la pandemia por COVID-19. A la fecha, existe suficiente evidencia sobre los efectos fisiológicos y beneficios de la CNAF en diversos escenarios y patologías, por lo que es importante familiarizarse con su utilización, limitaciones e indicaciones.

Objetivos: En el contexto de pandemia por el COVID-19, aumentaron exponencialmente los casos de internación por IRA. Intentando encontrar el mejor tratamiento y menos invasivo se avanzó mucho en la investigación de la utilización de la CNAF, ya sea para COVID 19, como para otras patologías que requieran oxigenoterapia. El objetivo de esta revisión es actualizar, analizar y sintetizar la evidencia disponible sobre la aplicación de esta terapia en distintos escenarios, para poder luego adoptar la terapéutica que asegure mayor eficacia.

Material y Métodos: La presente investigación posee un carácter exploratorio, retrospectivo y cualitativo. Se realizó una búsqueda de investigaciones y publicaciones de estudios sobre la aplicación de CNAF en distintas patologías y escenarios, luego una revisión sistemática y un meta análisis que integre los tópicos más importantes de las mismas.

Palabras Clave: Cánula Nasal de Alto Flujo (CNAF); Oxigenoterapia con CNAF; Insuficiencia Respiratoria Aguda; Extubación; Comodidad del paciente; Destete; Lesión pulmonar aguda; Tomografía de impedancia eléctrica; Oxígeno nasal de alto flujo; Ventilación no invasiva.

Abstract

Introduction: Oxygen therapy delivered through high-flow nasal cannulas (HFNC) has become popular for the treatment of acute respiratory failure (ARI) in the last decade and with a greater boom during the COVID-19 pandemic. To date, there is sufficient evidence on the physiological effects and benefits of HFNC in various scenarios and pathologies, so it is important to become familiar with its use, limitations, and indications.

Objectives: In the context of the COVID-19 pandemic, the cases of hospitalization for ARI increased exponentially. Trying to find the best and least invasive treatment, much progress was made in research into the use of HFNC, either for COVID, or for other pathologies that require oxygen therapy. The objective of this review is to update, analyze and synthesize the available evidence on the application of this therapy in different scenarios, in order to later adopt the therapy that ensures greater efficacy.

Material and Methods: This research has an exploratory, retrospective and qualitative character. A search for research and publication of studies on the application of HFNC in different pathologies and scenarios was carried out, followed by a systematic review and a meta-analysis that integrates their most important topics.

Keywords: High Flow Nasal Cannula (HFNC); Oxygen therapy with HFNC; Severe Respiratory insufficiency; Extubation; Patient comfort; Weaning; Acute lung injury; Electrical impedance tomography; High-flow nasal oxygen; Noninvasive Ventilation.

CONTENIDO

Resumen.....	2
Introducción.....	2
Objetivo.....	2
Metodología.....	2
Palabras clave.....	2
Abstract.....	3
Introduction.....	3
Objective.....	3
Methodology.....	3
Keywords.....	3
Introducción.....	5
Método y Materiales.....	8
Resultados.....	9
CNAF en Insuficiencia Respiratoria Aguda.....	9
CNAF para evitar Intubación.....	10
CNAF Post extubación.....	10
CNAF en Covid 19.....	12
CNAF en falla respiratoria hipercápnica.....	15
CNAF en poblaciones especiales.....	17
Inmunosupresión.....	17
Posoperatorio.....	18
Conclusión.....	19
Bibliografía.....	22

Introducción

En las últimas dos décadas se ha dedicado considerable atención para comprender los diferentes mecanismos de acción de las Cánulas Nasales de Alto Flujo (CNAF). A diferencia de los dispositivos de bajo flujo, que otorgan una fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) incierta debida a que pueden existir fugas significativas, las CNAF son capaces de otorgar una FiO_2 más confiable y cercana a 1. Esta mejoría en la oxigenación se ha evidenciado mediante el incremento significativo de la saturación periférica de oxígeno arterial (SpO_2) y la presión arterial parcial de oxígeno (PaO_2) en pacientes con IRA, debido a que el incremento en la FiO_2 genera a su vez el aumento de la presión inspirada de oxígeno (PiO_2), la presión alveolar de oxígeno (PAO_2) y mayor difusión del mismo hacia los capilares pulmonares (1-4).

El flujo alto puede generar el efecto de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), las presiones positivas nasofaríngeas reportadas varían de 1 a 4 cmH₂O, aproximadamente 1 cmH₂O por cada 10 L/min de flujo aplicado, para esto se requiere que el circuito se encuentre lo más cerrado posible, es decir, con la boca cerrada, si el paciente respira con la boca abierta, la presión generada en la vía aérea será menor (5-8). El efecto CPAP puede incrementar el volumen pulmonar al final de la espiración (VPFE), lo que se ha demostrado por tomografía de impedancia eléctrica (EIT) en pacientes posquirúrgicos y con IRA, este efecto, aparte de mejorar la oxigenación, podría disminuir el colapso de las vías respiratorias pequeñas, evitar la formación de las atelectasias y aliviar el atrapamiento de aire (2,3,9).

A su vez, se ha considerado su uso en patologías como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ya que la eliminación del CO₂ es facilitada debido al lavado del espacio muerto anatómico dependiente del flujo en las vías aéreas superiores (10,11).

Algunos estudios también han medido el trabajo respiratorio (WOB) durante el empleo de CNAF usando catéteres esofágicos. Vargas y cols compararon el WOB con CNAF en comparación a la oxigenoterapia estándar (OE) en 12 pacientes con fallo respiratorio agudo y observaron una reducción del 25% con CNAF a 60L/min (12). Delorme y cols también midieron el WOB con CNAF a 20, 40 y 60 L/min en 12 pacientes que se recuperaban de fallo

respiratorio agudo y observaron una disminución dependiente del flujo que alcanzó el 50% a 60L/min (13). Mauri y cols midieron el WOB con CNAF a 40L/min en 15 pacientes con fallo respiratorio agudo, y observaron una disminución del 25% en comparación con la oxigenoterapia convencional (2). En un estudio posterior en 17 pacientes con IRA, demostraron que la magnitud del efecto dependía del flujo, con una reducción de hasta el 40% en el WOB a 60L/min (9). La disminución del WOB puede ser el resultado de una ventilación cada vez menor debido al efecto de lavado del espacio muerto. Además, se demostró que la compliance dinámica aumenta con CNAF (2, 9,13). Los pacientes no modificaron su volumen corriente (VT) con CNAF pero mostraron oscilaciones negativas más bajas en las presiones esofágicas (por lo tanto, un esfuerzo inspiratorio más bajo), un efecto que fue máximo en flujos de 60L/min (9). Los mecanismos anteriormente descritos contribuyen a explicar la disminución en la frecuencia respiratoria (FR) y la ventilación por minuto (VM, volumen minuto) en pacientes con IRA tratados con CNAF (2).

Otros beneficios potenciales atribuidos a CNAF son la eliminación mejorada de las secreciones y la reducción de los episodios de obstrucción de la vía aérea superior atribuidos al acondicionamiento del gas inspirado (1,16-18). La mayoría de los efectos fisiológicos de la CNAF descritos anteriormente se han determinado en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, pacientes posquirúrgicos, o en voluntarios sanos. Muy pocos estudios han evaluado los efectos fisiológicos de CNAF después de la extubación. Tiruvoipati y cols realizaron un ensayo cruzado para comparar el impacto de la CNAF postextubación versus una máscara facial de alto flujo convencional (ambas a 30L/min durante 30min cada una) sobre las variables fisiológicas clínicas habituales, en 50 pacientes críticos; no encontraron impacto en el intercambio de gases y las tasas respiratorias, pero sí una mejor tolerancia al CNAF (19). Rittayamai y cols realizaron un estudio cruzado similar en 17 pacientes críticos después de la extubación, y compararon el efecto de CNAF (35L/min) frente a máscara sin reinhalación (6-10L/min), sobre la disnea, la comodidad y los signos vitales. Observaron menos disnea y una frecuencia respiratoria y frecuencia cardíaca más bajas con CNAF (20). Maggiore y cols compararon CNAF (50L/min) versus una máscara Venturi (flujo variable) durante 48 horas después de la intubación en un RCT que incluyó a 105 pacientes críticos, y

descubrieron que CNAF produjo una mejor oxigenación, menor PaCO_2 y frecuencias respiratorias más bajas (1). Song y cols asignaron al azar a 60 pacientes críticos a CNAF u OE después de la extubación. Encontraron una mejor oxigenación y frecuencias respiratorias más bajas en pacientes asignados al azar a CNAF (4). Sin embargo, ninguno de estos estudios realizados después de la extubación ha evaluado el impacto de la CNAF en los mecanismos fisiopatológicos relevantes que conducen a la falla del destete, como por ejemplo el aumento del WOB, la respiración superficial rápida o la disfunción cardíaca.

Método y Materiales

La presente investigación posee un carácter exploratorio, retrospectivo y cualitativo. Para ello se realizó la búsqueda y posterior revisión de la bibliografía afín a los tópicos de investigación.

La búsqueda bibliográfica se realizó en los buscadores PubMed, PEDro, Cochrane, Elsevier Google Académico, sciELO y Medline, entre Abril y Julio del 2022. La búsqueda se realizó tanto en idioma español como en inglés tomando como palabras claves Cánula Nasal de Alto Flujo (CNAF); Oxigenoterapia con CNAF; Insuficiencia Respiratoria Aguda; Extubación; Comodidad del paciente; Destete; Lesión pulmonar aguda; Tomografía de impedancia eléctrica; Oxígeno nasal de alto flujo; Ventilación no invasiva.

Se tuvieron como criterios de inclusión los siguientes aspectos: Artículos accesibles, publicados en el periodo comprendido entre 2008 y 2022, realizados en humanos, que se enfocarán en la terapia de CNAF en distintas patologías y comparadas con otras terapias de oxigenación/ventilación mecánica.

Los criterios de exclusión utilizados fueron: Artículos publicados en idiomas distintos al castellano y al inglés, artículos que se hayan publicado antes del año 2008, que no posean acceso al texto completo o que no contemplen la CNAF como herramienta terapéutica.

Resultados

Luego de una selección de 93 artículos de las distintas fuentes académicas ya enunciadas, se realizó su lectura y análisis teniendo en cuenta la pertinencia de cada una como base de la investigación. A continuación, se presentan los resultados de la revisión bibliográfica, estructurados en 10 apartados según patología.

CNAF en insuficiencia respiratoria aguda

Existen múltiples entidades clínicas que predisponen al desarrollo de hipoxemia con necesidad de soporte ventilatorio apropiado al grado de severidad. Dentro de los dispositivos de oxigenoterapia no invasivos la CNAF propicia una mejoría de los parámetros ventilatorios flujo dependiente (21). Su eficacia se basa en la administración de un flujo igual o superior al pico de demanda inspiratoria del paciente (30-40L/min) acondicionado con una humedad relativa al 100% y una FiO₂ controlada. Estas características generan un efecto CPAP con aumento de la impedancia pulmonar al final de la espiración, disminución de la frecuencia respiratoria y el trabajo ventilatorio, y disminución de la precarga del ventrículo derecho logrando una mejoría del patrón hemodinámico en pacientes con IRA secundario a disfunción miocárdica (22). La CNAF tradicionalmente se utiliza en contextos de distrés respiratorio por su capacidad de mejorar la oxigenación y ser más confortable para el paciente, aunque existen controversias en su superioridad sobre la oxigenoterapia convencional y el riesgo de retrasar la IOT en distintos escenarios de IRA hipoxémica (23). Un meta-análisis reciente en base a 17 estudios retrospectivos y RCT (n:2268) no demostró diferencias significativas en la duración de estancia en UTI, necesidad de VMI, mortalidad hospitalaria, a los 28 días, y la SpO₂ al fin de la oxigenoterapia ($p > 0.05$) (24). El retraso de la IOT se ha asociado a una peor evolución clínica secundaria a la fatiga gradual y silente de los músculos respiratorios, disfunción cardíaca y falla multiorgánica (21). No obstante, Xiaofeng et al. demostraron una menor tasa de intubación en pacientes con CNAF vs oxígeno convencional (RR 0.60, CI 95%), no así con el uso de VNI donde no hubo diferencia significativa (RR 0.86, CI 95%) (25). Existen resultados contradictorios sobre la utilización de la CNAF como

estrategia en pacientes hipoxémicos que requieren de instrumentación de la vía aérea, aunque se ha demostrado su utilidad en la insuficiencia respiratoria post-extubación sin lograr superioridad con respecto a la VNI (22)

CNAF para evitar intubación

La mejora que muestran los pacientes con CNAF, en comparación que aquellos que utilizan OE, se ha descrito en varios estudios (26-28). Si bien el análisis de estos trabajos sugiere que la IOT pudo haberse evitado en algún grupo de pacientes, cada uno de estos estudios debe evaluarse en base a su diseño y, a partir de allí, considerar si el empleo de CNAF produjo una efectiva reducción en la tasa de IOT. Otros autores, mostraron los beneficios de la CNAF por sobre la OE o la VNI (29). En este RCT, la mortalidad hospitalaria, a los 90 días, también disminuyó para aquellos pacientes tratados con CNAF en comparación con OE (HR 2.01 CI95% 1.01-3.99 p .046) y para la comparación CNAF y VNI (HR 2.5 CI95% 1.31-4.78 p .006). En su meta-análisis, Rochwerg y cols muestran resultados similares (30). Además, otro RCT observó que no había diferencias, en términos de tasa de IOT, en pacientes con insuficiencia respiratoria con uso de CNAF y pacientes con VNI (31). Finalmente, una revisión reciente de 18 estudios (32), encontró resultados favorables al empleo de CNAF observando diferencias significativas en la tasa de IOT, en comparación con la OE (OR 0.47 CI95% 0.27-0.84 p .01). Estas diferencias no eran tales al comparar la CNAF con la VNI (OR 0.73 CI95% 0.47-1.13 p .16)

A pesar de lo expuesto anteriormente, no todos los estudios muestran hallazgos similares. Algunos autores (33) cuestionan la disparidad en los criterios de inclusión de los distintos estudios, o el tamaño muestral presentado en el análisis, que podría no alcanzar la potencia suficiente para descartar la hipótesis nula y así arrojar resultados controversiales.

CNAF post extubación

Desde su reciente ingreso en la práctica clínica, CNAF ha demostrado ser exitosa en situaciones clínicas específicas. En un ensayo publicado en 2015, que incluyó a 310 pacientes no intubados con IRA hipoxémica, CNAF disminuyó la mortalidad y la necesidad de intubación, en comparación con OE o VNI (29). En pacientes inmunodeprimidos con fallo respiratorio agudo, varios

estudios han demostrado que CNAF puede ser superior a OE y VNI (34-37). En pacientes quirúrgicos (cardíacos, torácicos y abdominales), CNAF se ha utilizado para prevenir la insuficiencia respiratoria aguda postoperatoria y la reintubación, pero los resultados han sido menos consistentes (38-42). El uso de CNAF después de la extubación, para prevenir la reintubación, en pacientes críticos, ha sido una de las indicaciones más estudiadas (43). Maggiore y cols realizaron un ensayo controlado aleatorio (RCT) que comparó CNAF (50L/min) vs máscara Venturi, durante 48hs después de la intubación, en 105 pacientes críticos con una $PaO_2/FiO_2 < 300$, y que habían estado en ARM durante un promedio de 5 días. Encontraron una tasa de reintubación más baja con CNAF (4% vs. 21%; $p = 0.01$), oxigenación mejorada y menos molestias (1). Más tarde, Hernández y cols publicaron un RCT multicéntrico que compara CNAF con OE después de la extubación, en 527 pacientes con bajo riesgo de reintubación. Encontraron que CNAF disminuyó la reintubación (4.9% vs 12.2%; $p = .004$), pero no se observó ningún impacto en la duración de la estancia en UTI o la mortalidad (16). Los pacientes habían estado en VMI una mediana de 1-2 días, y su mortalidad en UTI fue del 1% (en la práctica clínica, estos pacientes casi no presentan ningún desafío con respecto al destete); por tanto, el 12,2% de la reintubación observada en el grupo control parece inesperadamente alto y genera dudas sobre la validez externa del estudio. En consecuencia, a pesar de los resultados positivos de este ensayo, todavía no se recomienda la aplicación rutinaria de CNAF para todos los pacientes de bajo riesgo (44).

Posteriormente, el mismo grupo informó otros dos RCT paralelos, pero en pacientes con alto riesgo de reintubación. En el primer estudio compararon CNAF con VNI después de la extubación, en 604 pacientes de alto riesgo. No encontraron diferencias en las tasas de reintubación ni en ningún resultado clínicamente relevante (16). Se ha cuestionado el uso de VNI como intervención de control activo, ya que la evidencia solo respalda su uso preventivo después de la extubación en la insuficiencia respiratoria hipercápnica crónica (45). Sin embargo, se demostró que la CNAF es al menos equivalente a la VNI en términos de riesgo de reintubación y superior en términos de comodidad y tolerancia (17). El segundo estudio también se realizó en pacientes con alto riesgo de reintubación, pero comparó CNAF con OE.

Debido al reclutamiento lento, se detuvo prematuramente después de incluir solo 155 pacientes (en lugar de los 1220 planeados originalmente). No hubo diferencias significativas en las tasas de reintubación (11% con CNAF vs 16% con OE; $p = 0.5$) o en cualquier resultado relevante (46). Además, los criterios utilizados para determinar el alto riesgo de reintubación en estos estudios se basaron en factores de riesgo asociados a los resultados, que no se han validado prospectivamente (44,47). Aunque esta serie de estudios puede respaldar un papel para la CNAF después de la extubación, en pacientes críticos, existen dudas sobre qué pacientes realmente pueden beneficiarse. Parece que los criterios para identificar a estos pacientes deben basarse en las variables clínicas y fisiológicas presentes durante la prueba de ventilación espontánea, o en los primeros minutos después de la extubación.

CNAF en COVID-19

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), se propagó rápidamente desde su foco de origen y, en marzo de 2020, fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los pacientes afectados presentan síntomas variados y, una pequeña población, puede presentar insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica requiriendo soporte ventilatorio invasivo o no invasivo. Aquellos que desarrollan formas más graves de la enfermedad, suelen presentar neumonía intersticial con AHRF severa, que puede llevarlos a la VMI, e incluso a la muerte. La oxigenoterapia es de vital importancia, determinando, en muchos casos, el pronóstico de estos pacientes.

Distintos trabajos han abordado este punto utilizando CNAF, OE, VNI, CPAP y las posibles combinaciones entre ellas. En ocasiones, la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) o la VNI son incómodas, pueden generar úlceras por decúbito prolongado, requieren control constante de la interface y de la cooperación del paciente y podrían incrementar significativamente el espacio muerto. En este sentido, se propuso el empleo de CNAF para el tratamiento de esta patología, con resultados dispares.

Al comienzo de la pandemia, y con el objetivo de describir los factores predictores de éxito y la efectividad del tratamiento con CNAF, Hu y cols (48) desarrollaron un estudio retrospectivo que incluyó pacientes internados entre los meses de enero y marzo del 2020. Observaron una mejoría en la oxigenación en el 61.9% de los pacientes y que los índices PAFI, SAFI y ROX estaban estrechamente relacionados con el pronóstico: un ROX index >5.55 evaluado a las 6h de tratamiento con CNAF estuvo significativamente asociado al éxito de la terapia (OR 17.821 CI95% 3.741-84.903 $p < .001$), mostrando un área bajo la curva ROC de 0.798.

Poco tiempo después, el estudio retrospectivo de Delbove y cols (49) incluyó 46 pacientes con insuficiencia respiratoria por SDRA asociado a infección por SARS-CoV-2, desde fines de febrero a fines de junio del 2020. Estos pacientes fueron divididos en tres grupos: decisión de no IOT (n 11), sin requerimientos de IOT (n 15) y eventualmente con IOT (n 20). Buscaban describir los resultados y la seguridad de la terapia con CNAF; encontraron que los pacientes que finalmente requirieron IOT presentaban mayor FR (37, IQR 34-41 vs 33, IQR 24-34, $p < .05$) y peor PAFI al ingreso a UTI (121, IQR 103-169 vs 191, IQR 162-219, $p < .001$). Este subgrupo de pacientes mostró una tasa de mortalidad del 35%, mientras que los pacientes con CNAF sola, sobrevivieron.

Para observar el efecto de la terapia con CNAF y VNI en pacientes con SDRA por COVID-19, Zhao y cols estudiaron a 41 sujetos con un diseño retrospectivo. Reportan que la VNI no es superior a la CNAF en cuanto a la tasa de IOT (VNI 66.7% vs CNAF 70.6% $p > .05$) y la mortalidad (VNI 58.3% vs CNAF 52.9% $p > .05$), aunque observaron incremento significativo del índice SAFI (50). Otro estudio (51), desarrollado en una unidad de cuidados respiratorios intermedios, mostró la factibilidad de emplear una terapia combinada de CNAF y CPAP. Con resultados favorables, los autores reportan que incluyeron 113 pacientes con CNAF (n 65) o con CNAF+CPAP (n 48) con una tasa de IOT del 26.54% y una mortalidad global del 14.15% (mortalidad de pacientes que requirieron IMV: 55.2%). Aunque el estudio no fue diseñado para evaluar la precisión del ROX index, informan que un valor de 6.28 evaluado a las 12h de iniciada la terapia mostró una sensibilidad del 97.6% y una especificidad del 51.8%. Este valor discrepa de lo reportado por Ferrer y cols

(52) quienes encontraron que un valor de 5.35 en el ROX index, a las 24h, funciona como predictor de éxito de la terapia (sensibilidad 0.91, especificidad 0.79).

Garner y cols (53), por su lado, estudiaron los predictores de fallo de la terapia de alto flujo en pacientes con COVID-19 y encontraron que su empleo fracasó en el 76.7% de los pacientes, observando que aquellos pacientes con mayor riesgo de fracasar presentaban un score SOFA mayor, al ingreso, y al menos una comorbilidad o antecedentes de inmunosupresión (ver *CNAF en poblaciones especiales, Pacientes inmunosuprimidos*)

Otro estudio retrospectivo realizado en China (54) con pacientes que utilizaron CNAF (n 23) o VNI (n 13) como primera línea de tratamiento, mostró que casi la mitad de los pacientes que usaron CNAF debieron utilizar, posteriormente, VNI como terapia de rescate ante el fallo de la primera; mientras que de los pacientes que usaron VNI solo uno mostró intolerancia a la terapia y pasó a utilizar CNAF. A pesar de lo anterior, los autores concluyen que no hubo diferencias significativas entre grupos en cuanto a duración de la terapia (mediana 7.1 IQR 3.5-12.2 vs 7.3 IQR 5.3-10.0 días), tasa de IOT (CNAF 17% vs VNI 15%) y mortalidad (CNAF 4% vs VNI 8%).

Un estudio observacional, que incluyó 28 pacientes consecutivos con AHRF evaluó la seguridad y el resultado del tratamiento con CNAF. Los autores reportaron que el 67% de los pacientes (n 19) mostraron una respuesta positiva, mientras que los 9 pacientes restantes requirieron escalar el tratamiento a VNI y 5 de ellos requirieron IMV (55)

En nuestro conocimiento, existen pocos RCTs que evalúen la eficacia de la terapia con CNAF, en comparación con la OE o VNI, en esta población. Estos trabajos muestran resultados contradictorios en cuanto a los beneficios de la CNAF respecto de otras terapias, por lo que, sin dudas, requieren de mayores estudios para validar sus resultados.

El estudio de Teng y cols (56) reporta que la FC y FR fueron mejores en el grupo con CNAF luego de 6h de tratamiento, mientras que el índice PAFI fue superior a las 6h, 24h y 72h. Este trabajo incluyó solo 22 pacientes (CNAF n=12, OE n=10).

Por otro lado, el estudio de Ospina-Tascón y cols (57) incluyó 220 pacientes (199 se incluyeron en el análisis) en dos ramas de tratamiento

(CNAF n=109 y OE n=111) y evaluaron la tasa de IOT y la recuperación clínica al día 28. Reportaron tasas de IOT del 34.3% para CNAF y 51.0% para OE (HR 0.62 CI95% 0.39-0.96 p .03); y una mediana de días de recuperación clínica de 11 días para el grupo CNAF y de 14 días para el grupo con OE (HR 1.39 CI95% 1.00-1.92 p .047); mientras que el estudio RECOVERY RS (58) que evaluó la tasa de IOT a 30 días en tres ramas de tratamiento (CNAF n= 417, OE n= 475, CPAP n= 380). Los autores reportan una tasa de IOT del 41.6% para el grupo con OE, 41.1% para el grupo con CNAF y del 33.4% para el grupo con CPAP. La tasa de mortalidad a los 30 días fue OE 18.8% vs. CNAF 20% y OE 19.2% vs. CPAP 16.7%. De esta manera, la terapia con CNAF no estuvo asociada con menor tasa de IOT o mortalidad al compararla con OE (OR ajustado 0.96; 95% CI 0.70-1.31). Este hallazgo coincide con los reportados en un reciente estudio de casos y controles (59) donde no se encontraron diferencias significativas respecto a la tasa de IOT al comparar el uso de CNAF y la OE.

CNAF en falla respiratoria hipercápnica

Es probable que los beneficios del uso de CNAF no alcancen los niveles de relevancia del empleo de VNI, la que ya se ha instalado como terapia de primera línea en estos pacientes. Sin embargo, el empleo de CNAF en pacientes con hipercapnia se incrementó en los últimos años luego de que se demostrara una reducción del *rebreathing* de CO₂ por lavado del espacio muerto de la vía aérea superior (10,65). A continuación ofrecemos una recopilación de trabajos que han estudiado los efectos de la CNAF al compararla con OE y/o VNI para el tratamiento de la hipercapnia.

Recientemente, un estudio que incluyó 106 pacientes emparejados, evaluó el empleo de CNAF vs VNI para el tratamiento de la hipercapnia moderada (66). Los autores no encontraron diferencias significativas en la tasa de IOT a las 48h (14.2% vs 8.5%, p .278), pero al evaluar la misma tasa de IOT a los 28 días, los pacientes con CNAF presentaron mayores valores (26.4% vs 14.2% p .029). Del mismo modo, estos pacientes mostraron mayor mortalidad a los 28 días (17.9% vs 8.5% p .043) y mayor estadía en UTI (4.4 vs 3.3 días p .019). En un grupo similar de pacientes, Nam y cols (67) observaron que la

aplicación de CNAF produjo una reducción significativa de la PaCO₂ (-3.80mmHg CI95% -6.35 -1.24 p< .001) pero sin cambios significativos en la FR, bicarbonato o índice PAFI, mientras que la VNI logró evitarse en el 93.3% de la población estudiada. Estos pacientes presentaban neumonía (n 23), edema pulmonar (n 15), EPOC exacerbado (n 12), atelectasias (n 6) y exacerbación asmática (n 3)

Por otro lado, al comparar el uso de CNAF y VNI, el estudio de Lee y cols (68) no reporta diferencias en la tasa de IOT (25.0% vs 27.3% p .857) ni en la tasa de mortalidad a los 30 días (15.9% vs 18.2% p .845). Tampoco encontraron diferencias significativas en los valores de pH, PO₂ y PCO₂. McKinstry y cols (69), no obstante, encontraron que aplicar CNAF a pacientes con COPD reducía los valores de CO₂ transcutáneos a distintos valores de flujo de 15lts (-0.6 mmHg CI95% -1.1 a 0.0 p .06), 30lts (-1.3mmHg CI95% -1.9 a 0.8 p < .001) y 45lts (-2.4mmHg CI95% -2.9 a -1.8 p< .001). En el mismo estudio también se reporta, luego de 20 minutos de terapia con CNAF, una reducción de la FR con incremento de flujo de -1.5 (CI95% -2.7 a -0.3, p .02), -4.1 (CI95% -5.3 a -2.9, p< .001); y -4.3 (CI95% -5.5 a -3.1, p< .001) para flujos de 15, 30 y 45lts, respectivamente. La reducción de la concentración de CO₂ luego de implementar CNAF por 1h (57mmHg vs 52mm Hg; p < .001) también fue observada en un trabajo prospectivo, observacional y analítico que incluyó 40 pacientes con fallo respiratorio agudo hipercápnico (70)

Con diseño observacional, pero en la misma línea de investigación, Sun y cols (71) estudiaron pacientes con fallo respiratorio hipercápnico moderado. Compararon los resultados de pacientes tratados con CNAF (n 39) o VNI (n 43). No encontraron diferencias significativas en la tasa de fallo (CNAF 28.2% vs VNI 39.5% (p .268) ni en la mortalidad (CNAF 15.4% vs VNI 14%, p .824). Informan, también, que el tiempo de aplicación de la terapia fue mayor en los pacientes con CNAF (p< .05) mientras que la atención para cuidados de la interface fue menor en estos pacientes.

Poco menos de una década atrás Kim y cols (72) estudiaron la aplicación de CNAF en pacientes con fallo respiratorio agudo e hypercapnia. En un diseño retrospectivo, incluyeron 33 pacientes con neumonía (n 12), exacerbación aguda de COPD (n 11), empeoramiento de enfermedad intersticial pulmonar (n 3), injuria pulmonar aguda de origen extrapulmonar (n

4), edema cardiogénico (n 2) y otras patologías (n 1). Utilizaron flujos no mayores a 50lts/min y $\text{FiO}_2 < .5$ durante 3.6 ± 4.1 días y, al compararlos con la OE, observaron una reducción de la concentración de CO_2 de $4.2 \pm 5.5 \text{ mmHg}$ a los 60 minutos y de $3.7 \pm 10.8 \text{ mmHg}$ a las 24h (p .006 y p .062, respectivamente). Una buena parte de los pacientes (60.6%) utilizó inicialmente OE y luego progresaron a CNAF.

En un grupo similar de pacientes (n 202) que presentaban AHRF con hipercapnia, Bae y cols (73) evaluaron la efectividad de la CNAF al compararlos con aquellos pacientes que solo presentaban AHRF. Los autores observaron que la mortalidad en UTI y hospitalaria no ajustadas fueron menores en los pacientes con CNAF (p< .05). Al ajustar estos datos no encontraron diferencias significativas (mortalidad ajustada en UTI p .463; mortalidad hospitalaria ajustada p .602). Concluyen que la utilización de CNAF podría ayudar a pacientes con AHRF e hipercapnia.

CNAF en poblaciones especiales

Inmunosupresión

La utilización de las CNAF en pacientes inmunosuprimidos es controversial, existe evidencia sobre la disminución sobre la tasa de IOT en falla respiratoria aguda en este tipo de pacientes que cursan con ARF y SDRA (74). La adecuada tolerancia, el suministro de un flujo termohumidificado, con FiO_2 conocida, segura y estable, tanto como sus características no invasivas parecen ser una vía razonable de tratamiento, revisiones sistemáticas han demostrado estas ventajas (75-77) Estos trabajos hallaron una reducción en la tasa de IOT (n = 1052, OR 0,74 CI95% 0,55-0,98 p .03), pero no del riesgo de mortalidad. Es de mencionar el estudio de Azoulay et al, incluido en las revisiones, donde los autores no encontraron diferencias significativas en la tasa de mortalidad al evaluar CNAF vs OE (35.6% vs 36.1%; CI95% -7.3%-6.3%; HR 0.98 [CI95% 0.77-1.24; p = .94) No se reportan beneficios en cuanto a la estancia hospitalaria.

Ricard y cols (21) proponen una explicación a estos hallazgos: “Una posible explicación es que la enfermedad subyacente de los pacientes y/o el

factor precipitante que conduce a la AHRF en pacientes inmunocomprometidos requieren más tiempo de recuperación. *“En consecuencia, estos pacientes pueden tener una dependencia al oxígeno de mayor duración y pueden requerir procedimientos más invasivos. (...) Por todas esas razones, la naturaleza del soporte ventilatorio puede no tener tal impacto en este entorno particular”*

Para pacientes con trasplante de pulmón, en una cohorte de pacientes con CNAF se reportó que el riesgo relativo de implementar VMI en pacientes con OE fue de 1,50 (CI95% 1,02-2,21), mientras que la reducción absoluta del riesgo de VMI con CNAF fue del 29,8%, y el número de pacientes necesarios a tratar para prevenir una intubación con CNAF fue de 3. 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 VMI (OR 0.11 CI95% 0.02-0.69 p .02). Además, aquellos pacientes que no requirieron VMI mostraron mayor tasa de supervivencia (20,7% vs 100%; tasa relativa 4.83 CI95% 2.37-9.86 p< .001) y no reportaron eventos adversos asociados al empleo de CNAF (27).

Respecto a pacientes con cáncer, un estudio que incluyó 178 pacientes con fallo respiratorio agudo, (36) reportó que el empleo de CNAF-VNI resultó en menor mortalidad a los 28 días (n = 28, 37% vs n = 53, 52%, p .045); mayor tiempo desde la admisión hasta la IOT (34h; 18–72 vs 16h; 7–45, p .01); y mayor, pero no significativo, número de días libres de respirador (24, 2–28 vs 8, 1–28; p .06), comparado con pacientes que utilizaron OE o VNI. Además, luego de ajustar por Propensity Score, el empleo de CNAF-VNI estuvo independientemente asociado a una mejora en la sobrevida. La tasa de IOT fue similar para los grupos estudiados (48% vs 52%)

Posoperatorio

En una revisión sistemática y metaanálisis para conocer la estadía hospitalaria y las complicaciones pulmonares posteriores a cirugía, que incluyó 14 estudios y 2568 pacientes, Lu et al (78) observaron que el empleo de CNAF estuvo asociado significativamente a una reducción en la estadía hospitalaria (mean difference: -0.81; CI95% -1.34 to -0.29, p .002). Estas cifras no se vieron acompañadas por una reducción en la mortalidad (risk ratio [RR]: 1.0, CI95% 0.63 to 1.59, p 1.0), en la tasa de reintubación (RR: 0.76, CI95% 0.57-1.01, p .06) y en las complicaciones pulmonares (RR: 0.89, CI95% 0.75-1.06, p .18).

Otro estudio de revisión sistemática y metaanálisis (79) evaluó la utilización de CNAF, de modo rutinario en el postoperatorio, y comparó sus resultados con el uso de OE y VNI, demostrando que el empleo de CNAF, en comparación con la OE, se asoció con una menor tasa de reintubación (riesgo relativo [RR], 0,32; CI95%, 0,12-0,88; reducción del riesgo absoluto [RRA], 2,9%) y una reducción en los requerimientos de VMI (RR, 0,54; CI95%, 0,31-0,94; RRA, 5,8%). Respecto a la comparación con VNI, no encontraron diferencias en las tasas de reintubación, fallo de la terapéutica o estadía hospitalaria. Esta revisión incluyó 8 estudios que también fueron evaluados en la revisión de Lu et al. Una revisión sistemática más reciente (80) que incluyó 6 estudios, de los cuales 2 fueron estudiados en las revisiones previas, demostró que el empleo de CNAF, en comparación con el OE, redujo significativamente la hipercapnia (RR 0.37 CI95% 0.20-0.68 p .002) y la tasa de IOT (RR 0.23 CI95 0.08-0.66 p .006) y que podía ser administrada de modo seguro en estos pacientes.

Respecto al confort, se ha demostrado que en pacientes oncológicos posoperados de esofagectomía, el dolor de garganta y/o nariz en el grupo tratado con CNAF fue menor que en el grupo tratado con OE, mientras que la producción de esputo fue mayor y la estancia hospitalaria total fue más corta. Además, el empleo de CNAF disminuyó la presión arterial sistólica en el día 1, la presión arterial diastólica (PAD) en los días 1-4 y la frecuencia cardíaca en los días 2-4, aumentó la PaO₂ en los días 1-4 y la SpO₂ en los días 1-2 del periodo postoperatorio (81)

Conclusión

El empleo de CNAF se ha popularizado en los últimos años y ha cobrado mayor relevancia durante la pandemia de SARS-CoV-2, constituyéndose en una de las principales estrategias de tratamiento para la falla respiratoria aguda hipoxémica.

Los resultados reportados en otros escenarios clínicos han mostrado variaciones dependiendo del diseño y la población de estudio, determinando la necesidad de una correcta y cuidadosa selección de los pacientes. Si bien el empleo de CNAF se utiliza en contextos de distrés respiratorio, aún existen controversias sobre su superioridad sobre la OE y su riesgo de retrasar la IOT ya que algunos estudios no demuestran diferencias significativas entre ambas. No obstante, en otros estudios se evidencia una disminución en la tasa de IOT al comparar la utilización de CNAF con OE, no así con VNI. Por otro lado, una de las indicaciones más estudiadas es la utilización de CNAF para evitar la reintubación, demostrando ser beneficiosa tanto para pacientes críticos como de bajo riesgo, pese a esto, aún no se recomienda como aplicación rutinaria a todos los pacientes. En cuanto a su uso y comparación con la OE y VNI en pacientes con Covid 19, se ha propuesto su utilización por ser más cómoda y presentar menos complicaciones en el control diario, siendo algunos resultados positivos por su mejoría en la oxigenación o reducción en la tasa de mortalidad y otros en donde no se encuentran diferencias significativas. En falla respiratoria hipercapnica el uso de VNI ya es una terapia de primera línea pero se ha incrementado en los últimos años el uso de CNAF por su disminución del reabreathing del CO₂ por lavado del espacio muerto de la vía aérea superior. Algunos estudios arrojan resultados desfavorables para la tasa IOT, mortalidad y estadía en UTI, otros una disminución de la PaCO₂ y evitación de VMI y otros no han demostrado diferencias significativas entre ambas terapéuticas. En cuanto a su uso en pacientes inmunosuprimidos, se ha expuesto su disminución en la tasa IOT y su adecuada tolerancia, pero aún no existen diferencias significativas en la mortalidad. En pacientes posoperatorios los resultados arrojados son más controversiales, debido a que se verificó una disminución en la estadía hospitalaria y re intubaciones, pero en otros estudios,

no se han demostrado diferencias significativas de estas últimas o la mortalidad, comparando con OE o VNI.

Todos estos resultados controversiales nos demuestran que si bien hay que seguir recopilando datos y analizando estudios ya publicados, son necesarias futuras investigaciones con trabajo de campo minucioso para cada tipo de escenario, patología, y en comparación con otras terapéuticas.

Referencias

1. Maggiore SM, Idone FA, Vaschetto R, Festa R, Cataldo A, Antonicelli F, Montini L, De Gaetano A, Navalesi P, Antonelli M. 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.
2. Mauri T, Turrini C, Eronia N, Grasselli G, Volta CA, Bellani G, Pesenti A. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 1207-1215.
3. Corley A, Caruana LR, Barnett AG, Tronstad O, Fraser JF. Oxygen delivery through high-flow nasal cannulae increase end-expiratory lung volume and reduce respiratory rate in post-cardiac surgical patients. *Br J Anaesth* 2011; 107: 998-1004.
4. Song HZ, Gu JX, Xiu HQ, Cui W, Zhang GS. The value of high-flow nasal cannula oxygen therapy after extubation in patients with acute respiratory failure. *Clinics (Sao Paulo)* 2017; 72: 562-567.
5. Chanques G, Riboulet F, Molinari N, Carr J, Jung B, Prades A, Galia F, Futier E, Constantin JM, Jaber S. Comparison of three high flow oxygen therapy delivery devices: a clinical physiological cross-over study. *Minerva Anestesiol* 2013; 79: 1344-1355.
6. Parke R, McGuinness S, Eccleston M. Nasal high-flow therapy delivers low level positive airway pressure. *Br J Anaesth* 2009; 103: 886-890.
7. Parke RL, Eccleston ML, McGuinness SP. The effects of flow on airway pressure during nasal high-flow oxygen therapy. *Respir Care* 2011; 56: 1151-1155.
8. Parke RL, McGuinness SP. Pressures delivered by nasal high flow oxygen during all phases of the respiratory cycle. *Respir Care* 2013; 58: 1621-1624
9. Mauri T, Alban L, Turrini C, Cambiaghi B, Carlesso E, Taccone P, Bottino N, Lissoni A, Spadaro S, Volta CA, Gattinoni L, Pesenti A, Grasselli G. Optimum support by high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure: effects of increasing flow rates. *Intensive Care Med* 2017; 43: 1453-1463
10. Moller W, Celik G, Feng S, Bartenstein P, Meyer G, Oliver E, Schmid O, Tatkov S. Nasal high flow clears anatomical dead space in upper airway models. *J Appl Physiol* (1985) 2015; 118: 1525-1532.

11. Moller W, Feng S, Domanski U, Franke KJ, Celik G, Bartenstein P, Becker S, Meyer G, Schmid O, Eickelberg O, Tatkov S, Nilius G. Nasal high flow reduces dead space. *J Appl Physiol* (1985) 2017; 122: 191-197.
12. 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.
13. 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.
14. Brochard L. Ventilation-induced lung injury exists in spontaneously breathing patients with acute respiratory failure: Yes. *Intensive Care Medicine* 2017; 43: 250-252.
15. Porhomayon J, Papadakos P, Nader ND. Failed weaning from mechanical ventilation and cardiac dysfunction. *Crit Care Res Pract* 2012; 2012: 173527.
16. Hernandez G, Vaquero C, Gonzalez P, Subira C, Frutos-Vivar F, Rialp G, Laborda C, Colinas L, Cuenca R, Fernandez R. 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.
17. Hernandez G, Vaquero C, Colinas L, Cuenca R, Gonzalez P, Canabal A, Sanchez S, Rodriguez ML, Villasclaras A, Fernandez R. Effect of Postextubation High-Flow Nasal Cannula vs Noninvasive Ventilation on Reintubation and Postextubation Respiratory Failure in High-Risk Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316: 1565-1574.
18. Hasani A, Chapman TH, McCool D, Smith RE, Dilworth JP, Agnew JE. Domiciliary humidification improves lung mucociliary clearance in patients with bronchiectasis. *Chron Respir Dis* 2008; 5: 81-86.
19. 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.
20. Rittayamai N, Tscheikuna J, Rujiwit 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.

21. Ricard JD, Roca O, Lemiale V, Corley A, Braunlich J, Jones P, et al. Use of nasal high flow oxygen during acute respiratory failure, *Intensive Care Med* (2020) 46:2238–2247
22. Masclans JR, Pérez-Terána P and Roca O. The role of high flow oxygen therapy in acute respiratory failure. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2015.05.009>
23. Helviz Y and Einav S. A Systematic Review of the High-flow Nasal Cannula for Adult Patients *Critical Care* (2018) 22:71. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-1990-4>
24. Sujuan Liang, Zhizheng Liu, Yueling Qin & Yue Wu (2021): The effect of high flow nasal oxygen therapy in intensive care units: a systematic review and meta-analysis, *Expert Review of Respiratory Medicine*, DOI: 10.1080/17476348.2021.1937131
25. Xiaofeng Ou, Yusi Hua, Jin Liu, Cansheng Gong, Wenling Zhao. Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2017 February 21;189:E260-7. doi: 10.1503/cmaj.160570
26. Messika J, Ben Ahmed K, Gaudry S et al (2015) Use of high-flow nasal cannula oxygen therapy in subjects with ARDS: a 1-year observational study. *Respir Care* 60:162–169
27. Roca O, de Acilu MG, Caralt B et al (2015) 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* 99:1092–1098
28. Rello J, Pérez M, Roca O et al (2012) High-flow nasal therapy in adults with severe acute respiratory infection: a cohort study in patients with 2009 influenza A/H1N1v. *J Crit Care* 27:434–439
29. Frat JP, Thille AW, Mercat A et al (2015) High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 372(23):2185–2196
30. Rochwerg B, Granton D, Wang DX et al (2019) High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 45:563–572
31. Doshi P, Whittle JS, Bublewicz M et al (2018) High-velocity nasal insufflation in the treatment of respiratory failure: a randomized clinical trial. *Ann Emerg Med* 72:73–83.e5

32. Yue-Nan Ni, Jian Luo, He Yu, Dan Liu, Ni Zhong, Jiangli Cheng, 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), doi: 10.1016/j.chest.2017.01.004.
33. Monro-Somerville T, Sim M, Ruddy J et al (2017) 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* 45:e449–e456
34. Coudroy R, Jamet A, Petua P, Robert R, Frat JP, Thille AW. High-flow nasal cannula oxygen therapy versus noninvasive ventilation in immunocompromised patients with acute respiratory failure: an observational cohort study. *Ann Intensive Care* 2016; 6: 45.
35. Frat JP, Ragot S, Girault C, Perbet S, Prat G, Boulain T, et al. Effect of non-invasive oxygenation strategies in immunocompromised patients with severe acute respiratory failure: a post-hoc analysis of a randomised trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 646-652.
36. Mokart D, Geay C, Chow-Chine L, Brun JP, Faucher M, Blache JL, Bisbal M, Sannini A. High-flow oxygen therapy in cancer patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2015; 41: 2008-2010.
37. Roca O, de Acilu MG, Caralt B, Sacanell J, Masclans JR, collaborators ICU. 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
38. Ansari BM, Hogan MP, Collier TJ, Baddeley RA, Scarci M, Coonar AS, 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.
39. Corley A, Bull T, Spooner AJ, Barnett AG, Fraser JF. Direct extubation onto high-flow nasal cannulae post-cardiac surgery versus standard treatment in patients with a BMI ≥ 30 : a randomised controlled trial. *Intensive Care Med* 2015; 41: 887-894.
40. Futier E, Paugam-Burtz C, Godet T, Khoy-Ear L, Rozencwajg S, Delay JM, 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.

41. Parke R, McGuinness S, Dixon R, Jull A. Open-label, phase II study of routine high-flow nasal oxygen therapy in cardiac surgical patients. *Br J Anaesth* 2013; 111: 925-931.

42. Stephan F, Berard L, Rezaiguia-Delclaux S, Amaru P, Bi POPSG. High-Flow Nasal Cannula Therapy Versus Intermittent Noninvasive Ventilation in Obese Subjects After Cardiothoracic Surgery. *Respir Care* 2017; 62: 1193-1202.

43. Ni YN, Luo J, Yu H, Liu D, Liang BM, Yao R, Liang ZA. Can high-flow nasal cannula reduce the rate of reintubation in adult patients after extubation? A meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2017; 17: 142

44. Drake MG. High-Flow Nasal Cannula Oxygen in Adults: An Evidence-based Assessment. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15: 145-155.

45. Martins Tomazini B, Besen BA. High-Flow Oxygen vs Noninvasive Ventilation for Postextubation Respiratory Failure. *JAMA* 2017; 317: 855.

46. Fernandez R, Subira C, Frutos-Vivar F, Rialp G, Laborda C, Masclans JR, Lesmes A, Panadero L, Hernandez G. 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.

47. Chen L, Li HL, Brochard L. High-flow nasal cannula in postextubation management. *J Thorac Dis* 2016; 8: E1013-E1016

48. Hu M, Zhou Q, Zheng R, Li X, Ling J, Chen Y, et al. Application of high-flow nasal cannula in hypoxemic patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med*. 2020 Dec 24;20(1):324. doi: 10.1186/s12890-020-01354-w.

49. 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*. Jan-Dec 2021;15:17534666211019555. doi: 10.1177/17534666211019555.

50. 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 Jun;33(6):708-713. doi: 10.3760/cma.j.cn121430-20210104-00002.

51. Colaianni-Alfonso N, Montiel G, Castro-Sayat M, Siroti C, Vega ML, Toledo A, et al. Combined Noninvasive Respiratory Support Therapies to Treat COVID-19. *Respir Care*. 2021 Dec;66(12):1831-1839. doi: 10.4187/respcare.09162.
52. 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*. Nov-Dec 2021;189:106638. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106638.
53. Garner O, Dongarwar D, Salihu HM, Barrantes Pérez JH, Abraham J, McBride C, et al. Predictors of failure of high flow nasal cannula failure in acute hypoxemic respiratory failure due to COVID-19. *Respir Med*. Aug-Sep 2021;185:106474. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106474.
54. Duan J, Chen B, Liu X, Shu W, Zhao W, Li J, 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 Aug;46:276-281. doi: 10.1016/j.ajem.2020.07.071.
55. Vianello A, Arcaro G, Molena B, Turato C, Sukthi A, Guarnieri G, et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy to treat patients with hypoxemic acute respiratory failure consequent to SARS-CoV-2 infection. *Thorax*. 2020 Nov;75(11):998-1000. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-214993.
56. 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 Mar;51(3):e13435. doi: 10.1111/eci.13435.
57. 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
58. Perkins GD, Ji C, Connolly BA, Couper K, Lall R, Baillie JK, et al. An adaptive randomized controlled trial of non-invasive respiratory strategies in acute respiratory failure patients with COVID-19. 2021. August, 4. <https://doi.org/10.1101/2021.08.02.21261379>
59. Gallardo A, Dévoli AP, Arévalo GEB, Saavedra SN, Moracci RS, Pratto RA, Plotnikow GA, Leone JL, Travetto CM. High-Flow Nasal Cannula and Standard Oxygen in Acute Hypoxemic Respiratory Failure Due to COVID-19. *Respir Care*. 2022 Jul 19:respcare.10019. doi: 10.4187/respcare.10019. Epub ahead of print. PMID: 35853703

60. 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
61. 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
62. Esperatti M, Busico M, Fuentes N, Gallardo A, Osatnik J, Vitali A, 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 Jan 7;26(1):16. doi: 10.1186/s13054-021-03881-2.
63. Pérez-Nieto OR, Guerrero-Gutiérrez MA, Deloya-Tomas E, Ñamendys-Silva SA. Prone positioning combined with high-flow nasal cannula in severe noninfectious ARDS. *Crit Care*. 2020;24(1):114. Published 2020 Mar 23. doi:10.1186/s13054-020-2821-y
64. Kaur, R., Vines, D.L., Mirza, S. et al. Early versus late awake prone positioning in non-intubated patients with COVID-19. *Crit Care* 25, 340 (2021). doi: 10.1186/s13054-021-03761-9.
65. Bräunlich J, Goldner F, Wirtz H. Nasal highflow eliminates CO₂ from lower airways. *Respir Physiol Neurobiol* 2017;242: 86-8.
66. 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. doi:10.1007/s00408-021-00472-4
67. Nam KH, Kang HK, Lee SS, Park SH, Kang SW, Hwang JJ, et al. Effects of high-flow nasal cannula in patients with mild to moderate hypercapnia: a prospective observational study. *Acute and Critical Care* 2021 August 36(3):249-255 <https://doi.org/10.4266/acc.2020.01102>
68. Lee MK, Choi J, Park B, Kim B, Lee SJ, Kim SH, 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

69. McKinstry S, Pilcher J, Bardsley G, Berry J, Van de Hei S, Braithwaite I, et al. Nasal high flow therapy and PtCO₂ in stable COPD: A randomized controlled cross-over trial. *Respirology*. 2018 Apr;23(4):378-384. doi: 10.1111/resp.13185.
70. Plotnikow GA, Accoce M, Fredes S, Tiribelli N, Setten M, Dorado J, 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 Feb 12;3(2):e0337. doi: 10.1097/CCE.0000000000000337.
71. Sun J, Li Y, Ling B, Zhu Q, Hu Y, Tan D, Geng P, Xu J. 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 Jun 5;14:1229-1237. doi: 10.2147/COPD.S206567.
72. Kim ES, Lee H, Kim SJ, Park J, Lee Y J, Park JS, 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
73. Bae SH, Han M, Kim C, Lee H, Ahn JJ, Kim JH, Kang BJ. 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 Mar 16;35(10):e67. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e67.
74. Lim BL, Ng WM and 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 Feb;26(1):9-18. doi: 10.1097/MEJ.0000000000000557.
75. Cortegiani A, Crimi C, Sanfilippo F, Noto A, Di Falco D, Grasselli G, 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.
76. Kang H, Zhao Z, Tong Z. Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy in immunocompromised subjects with acute respiratory failure. *Respir Care*. 2020. 2020 Mar;65(3):369-376. doi:10.4187/respcare.07205.
77. Zayed Y, Banifadel M, Barbarawi M, Kheiri B, Chahine A, Rashdan L, 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 Nov;35(11):1216-1225.

78. Lu Z, Chang W, Meng S, Xue M, Xie J, Xu J, 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 Oct;35(10):1129-1140. doi: 10.1177/0885066618817718.

79. Chaudhuri D, Granton D, Wang DX, Burns KEA, Helviz Y, Einav S, 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

80. Xiang G, Wu Q, Xie L, Song J, Wu X, Hao S, 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. *International Journal of Clinical Practice.*2020. doi:10.1111/ijcp.13828

81. Mei Xia, Weina Li, Jie Yao, Ying Jin, Gaoli Du, Qianfeng Xu, et al. A postoperative comparison of high-flow nasal cannula therapy and conventional oxygen therapy for esophageal cancer patients. *Ann Palliat Med.* 2021 Mar;10(3):2530-2539. doi: 10.21037/apm-20-1539.

82. Gallardo A, Gigliotti C, Saavedra S, Zamarrón-López EI, Guerrero-Gutiérrez MA, Pérez-Nieto OR. Strategies for monitoring and predicting failure to high-flflow nasal cannula therapy in the ED, *American Journal of Emergency Medicine*, <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.12.046>).

83. Roca O, Messika J, Caralt B, García-de-Acilu M, Sztrymf B, Ricard JD, Masclans JR. Predicting success of high-flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxemic respiratory failure: The utility of the ROX index. *J Crit Care.*2016 Oct;35:200-5. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.05.022.

84. Roca O, Caralt B, Messika J, Samper M, Sztrymf B, Hernández G, et al. An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal High-Flow Therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Jun 1;199(11):1368-1376. doi: 10.1164/rccm.201803-0589OC.

85. 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 Jul 1;200(1):116-117.

86. 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. <https://doi.org/10.1186/s40560-020-00458-z>.
87. 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. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02078-5>
88. 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. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06199-9>.)
89. 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* 24, 477 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03176-y>
90. 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
91. González, J., Benítez, I.D., 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* 26, 18 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03882-1>
92. Rello J, Pérez M, Roca O et al (2012) High-flow nasal therapy in adults with severe acute respiratory infection: a cohort study in patients with 2009 influenza A/H1N1v. *J Crit Care* 27:434–439
93. Kang BJ, Koh Y, Lim C-M et al (2015) Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive Care Med* 41:623–632