

# La cánula de alto flujo mejora la capacidad de ejercicio en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica: ensayo clínico aleatorizado cruzado

**Autores principales:** Dell'Era Silvina<sup>1</sup>, Roux Nicolás<sup>1</sup>, Gimeno-Santos Elena<sup>2</sup>, Terrasa Sergio<sup>1</sup>

**Colaboradores:** Castellano Barneche María Florencia<sup>1</sup>, Balestrieri María Carolina<sup>1</sup>, Gracia Guadalupe<sup>1</sup>, Bykhovsky Ilona<sup>1</sup>, Midley Alejandro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup>Hospital Clínic, Barcelona, España

## Resumen

**Introducción:** Los efectos de la cánula de alto flujo como reducción del trabajo respiratorio podrían mejorar la tolerancia al ejercicio en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), aunque en la actualidad falta evidencia para recomendar su uso.

**Objetivos:** Comparar la velocidad aeróbica máxima en un Test Incremental y el tiempo límite en un Test a Carga Constante utilizando cánula de alto flujo versus máscara de Venturi.

**Materiales y métodos:** Ensayo clínico aleatorizado cruzado con 28 pacientes con EPOC (56% varones, edad promedio 69 años, VEF<sub>1</sub> promedio 44% del predicho) y requerimiento de oxígeno durante el ejercicio. Variables analizadas: velocidad aeróbica máxima, tiempo límite, síntomas, saturación de oxígeno, frecuencia cardíaca y respiratoria, tensión arterial y confort. Cada paciente realizó dos Tests Incrementales y dos Tests a Carga Constante, uno con cánula de alto flujo y otro con máscara de Venturi. Para el análisis estadístico se empleó el contraste de hipótesis de datos apareados, comparando velocidad aeróbica máxima, tiempo límite y variables fisiológicas, considerando estadísticamente significativa una  $p < 0.05$ .

**Resultados:** En comparación con la máscara de Venturi, la cánula de alto flujo aumentó la velocidad aeróbica máxima (5.9 vs. 5.7 km/h;  $p = 0.0002$ ) y el tiempo límite (450 vs. 315 segundos;  $p = 0.004$ ), con mayor SpO<sub>2</sub> y menor disnea ( $p < 0.05$ ) a isocarga e isotiempo, sin diferencias estadísticamente significativas en el confort.

**Conclusiones:** La cánula de alto flujo mejoró la capacidad de ejercicio en pacientes con EPOC, aumentando la velocidad aeróbica máxima alcanzada en los Tests Incrementales y el tiempo límite en los Tests a Carga Constante con mayor SpO<sub>2</sub> y disminución de la disnea en comparación con la máscara de Venturi.

La cánula de alto flujo y la máscara de Venturi resultaron igual de confortables.

**Palabras clave:** cánula nasal de alto flujo, oxigenoterapia, entrenamiento, rehabilitación, EPOC

## Introducción

Los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedades pulmonares intersticiales y fibrosis quística presentan disnea, fatiga y limitación de sus actividades de la vida diaria (AVD). La disminución de la capacidad de ejercicio, una de las consecuencias sistémicas más importantes, se relaciona con múltiples factores como obstrucción al flujo aéreo, hiperinsuflación dinámica, alteración del intercambio de gases y disfunción muscular periférica<sup>1,2</sup>.

La Rehabilitación Pulmonar (RP) es uno de los pilares fundamentales del tratamiento de los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas. Múltiples estudios comunicaron sus beneficios en la mejoría de la capacidad de ejercicio, la fuerza muscular, los síntomas y la calidad de vida<sup>3-6</sup>. Si bien los

programas de RP pueden variar en cuanto a su duración y componentes, deben incluir entrenamiento de la capacidad aeróbica con el objetivo de mejorar la disfunción muscular periférica y los síntomas, a través del aumento de la capilarización muscular y enzimas oxidativas, disminuyendo el costo energético y ventilatorio durante las AVD. Existe evidencia de que los resultados del entrenamiento aeróbico son superiores cuanto mayores son las cargas de entrenamiento, principalmente la intensidad y la duración<sup>7</sup>. Para la planificación de la carga óptima e individualizada de entrenamiento aeróbico y valoración de los resultados del tratamiento se evalúa la capacidad de ejercicio de cada paciente mediante Tests Incrementales (TI) y Tests a Carga Constante (TCC), realizados habitualmente en cinta deslizante o cicloergómetro<sup>8</sup>.

Varios estudios documentaron los beneficios del oxígeno suplementario durante el ejercicio en pacientes con EPOC, con aumento significativo del tiempo límite tolerado en un TCC, disminución de la disnea, la ventilación y la hiperinsuflación dinámica<sup>9,10</sup>.

Los sistemas de administración de oxígeno utilizados habitualmente en RP son las cánulas nasales, las máscaras tipo venturi (MV) y las máscaras con reservorio. Recientemente se incorporó al mercado un nuevo sistema de aporte de oxígeno, la cánula de alto flujo (CAF), que se diferencia de los anteriores en que provee el gas calentado y humidificado, a un mayor flujo (20 a 60 L/m), y con una fracción inspirada de oxígeno ( $F_{iO_2}$ ) de hasta 100%. La CAF permite disminuir la dilución del oxígeno y el espacio muerto de la vía aérea, genera presión positiva, mejora la oxigenación, disminuye la frecuencia respiratoria y contribuye a un mayor confort<sup>11-14</sup>. El único estudio publicado que había evaluado la eficacia de la CAF en pruebas de capacidad de ejercicio o entrenamiento fue el de Cirio y col.<sup>15</sup>, quienes compararon los resultados de TCC utilizando CAF vs. MV, en un estudio piloto cruzado y aleatorizado con 12 pacientes con EPOC severa, limitación ventilatoria, con y sin requerimiento de oxígeno suplementario durante el ejercicio. El tiempo límite (Tlim) tolerado durante los TCC fue superior al utilizar la CAF (46%  $\pm$  36%), los pacientes refirieron menor disnea y fatiga de miembros inferiores, y se observó mayor saturación de oxígeno a isotiempo<sup>15</sup>. La disminución de la dilución de oxígeno, la reducción del espacio muerto y la generación de presión positiva producidos por la CAF podrían reducir la hiperinsuflación dinámica y el trabajo respiratorio de los pacientes con EPOC e impactar positivamente en los resultados de las evaluaciones de la capacidad de ejercicio. Esto permitiría realizar el entrenamiento a mayor intensidad y duración, produciendo resultados superiores.

Si bien este grupo investigador utiliza habitualmente la CAF en pacientes internados con insuficiencia respiratoria aguda y en pacientes en lista de emergencia de trasplante pulmonar durante el ejercicio, todavía no habíamos evaluado si este sistema de provisión de oxígeno es superior a los utilizados habitualmente en RP en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas.

Nuestra hipótesis fue que el uso de CAF mejoraría la capacidad de ejercicio durante la realización de TI y TCC cuando se lo compara con el uso de MV, en pacientes con EPOC y requerimiento de oxígeno suplementario. El objetivo principal fue comparar la velocidad aeróbica máxima (VAM) alcanzada en un TI y el Tlim tolerado en un TCC mediante la utilización de dos sistemas diferentes de administración de oxígeno suplementario: CAF vs MV. Fueron objetivos secundarios comparar la disnea y la fatiga de los miembros inferiores, la saturación de oxígeno ( $SpO_2$ ), la frecuencia cardíaca (FC), la frecuencia respiratoria (FR) y la tensión arterial (TA) durante las diferentes pruebas, así como determinar el confort del uso de la CAF durante el ejercicio.

## Materiales y métodos

**Población y diseño:** Se realizó un ensayo clínico aleatorizado cruzado en el que se incluyeron pacientes con EPOC que ingresaron al Programa de RP del Hospital Italiano de Buenos Aires (Argentina), entre abril de 2016 y enero de 2017. Fueron invitados a participar quienes cumplieran los siguientes criterios de inclusión: diagnóstico de EPOC confirmado por espirometría de acuerdo a los criterios GOLD<sup>16</sup>, indicación de oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD)<sup>17</sup> o caída en la  $SpO_2$  por debajo de 88% durante la prueba de marcha de seis minutos (PM6M) y estabilidad clínica de su enfermedad definida como cuatro semanas previas al inicio del estudio sin requerimiento de antibióticos ni corticoides orales. Se exclu-

veron los pacientes con alteraciones neuromusculares, osteoarticulares o cardiológicas que impidieran o contraindicaran la realización de las pruebas y aquellos con otra enfermedad respiratoria diferente a la EPOC (p. ej. fibrosis pulmonar). Se eliminaron aquellos pacientes que presentaron cualquier evento durante alguna de las pruebas que hubiera obligado a su detención<sup>18</sup>, o exacerbación aguda de la EPOC con internación y/o cambio de la medicación durante el periodo que duró el estudio.

El proyecto siguió las Declaraciones de la Asociación Médica Mundial del Helsinki y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación (CEPI) N° 2719 en conjunto con la Dirección del Hospital Italiano de Buenos Aires y fue registrado en ClinicalTrials.gov con N° de registro NCT02858960.

Para el cálculo de la muestra se escogió el Tlim del TCC como variable principal de estudio por ser ésta una medida sensible para detectar cambios consecutivos a intervenciones. Asumiendo una desviación estándar de 184 y una diferencia mínima a detectar de 100 segundos a partir de literatura previa<sup>19, 20</sup>, aceptando una probabilidad de error alfa de 0.05 y un error beta de 0.20 –en un contraste bilateral–, utilizando medidas apareadas (repetidas en cada grupo) y asumiendo un 20% de pérdidas de seguimiento, se calculó un tamaño muestral de 28 participantes para detectar un cambio mínimo de 100 segundos en el Tlim tolerado en el TCC entre los dos sistemas de administración de oxígeno. El tamaño de la muestra se calculó con el programa GRANMO<sup>21</sup>.

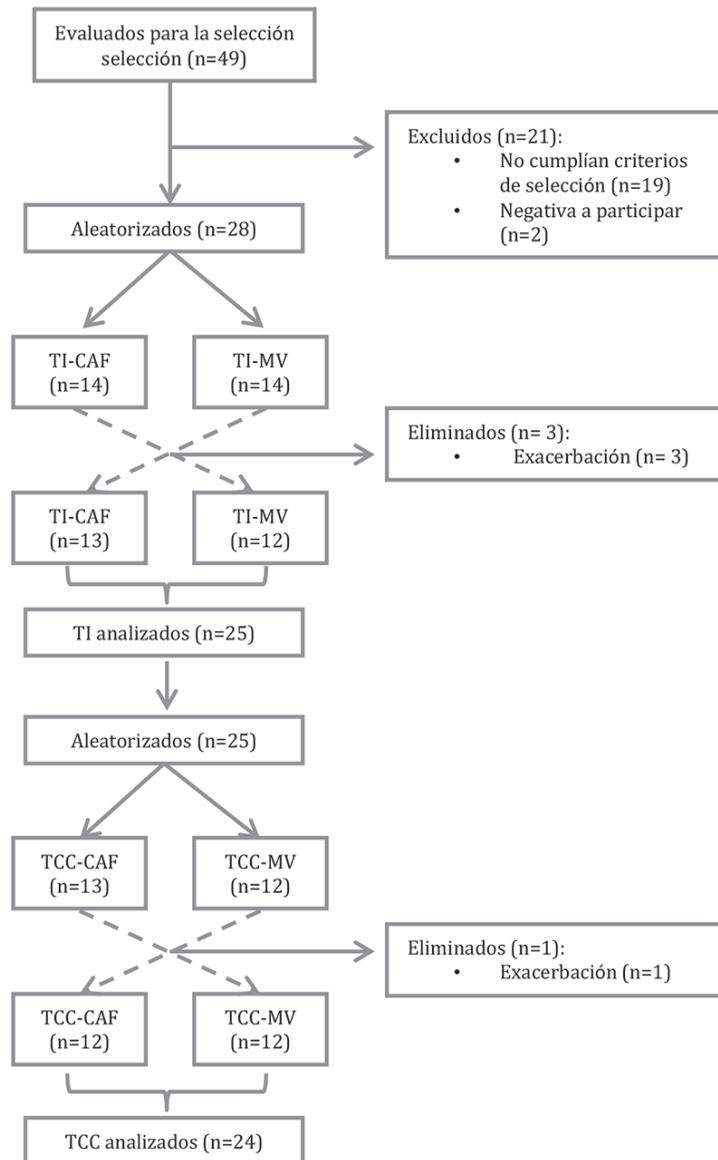
Cada participante incluido en el estudio asistió a cinco visitas separadas entre sí por un periodo de 48 a 72 horas para permitir su recuperación física. Las pruebas realizadas y el orden en que fueron puestas en práctica se representan en la **Figura 1**.

*Procedimiento:* En la primera visita se registraron las características demográficas y clínicas del paciente: edad, sexo, talla, peso, utilización de OCD. Se calculó el Índice de masa corporal (IMC), se realizó una espirometría utilizando un espirómetro Spirodoc® (MIR), según la estandarización de la *American Thoracic Society / European Respiratory Society (ATS/ERS)*<sup>22</sup>, se administró el Cuestionario respiratorio de St George (SGRQ)<sup>23</sup>, y una PM6M según los criterios de la ATS<sup>24</sup>. En las siguientes visitas se realizaron los TI y posteriormente los TCC, según los resultados de la aleatorización. Un miembro del equipo investigador que no había participado del proceso de selección de los participantes ni de las evaluaciones, realizó la aleatorización del orden en el que se ejecutaron las pruebas con cada uno de los sistemas de administración de oxígeno (CAF y MV) a partir de números aleatorios generados con el programa Stata en bloques de 6, 8 y 10, guardándolos luego en sobres cerrados numerados consecutivamente. El resto de los integrantes del equipo se encargó de realizar la selección de los participantes y las evaluaciones. Debido al tipo de intervención no fue posible cegar a los evaluadores ni a los pacientes.

Para los TI y TCC con CAF se utilizaron el sistema AIRVO™ 2 y Cánula Optiflow™ (Fisher&Paykel Health Care) con un flujo de 50 L/m y una FiO<sub>2</sub> de 40%. En los TI y TCC con MV (Hsinner) también se empleó una FiO<sub>2</sub> de 40%. Previamente al inicio de cada prueba los pacientes permanecieron en reposo durante diez minutos, registrándose la SpO<sub>2</sub>, la FC, la FR, la TA, la disnea y fatiga utilizando la Escala de Borg modificada de 0 a 10 (Borg-Disnea y Borg-Fatiga) y la sensación de confort global utilizando una Escala Visual Analógica (EVA) de 0 a 10 (EVA-Confort).

*Tests Incrementales:* durante los TI los pacientes caminaron en una cinta deslizante, comenzando a una velocidad de 3 km/h con incrementos de 0.5 km/h cada un minuto. Previo a cada cambio de velocidad, se registraron la SpO<sub>2</sub>, FC, disnea y fatiga. Los motivos de finalización de la prueba fueron los deseos del paciente por síntomas de disnea o fatiga y/o los motivos de detención correspondientes a las pruebas de ejercicio para pacientes con patología pulmonar<sup>18</sup>. Al finalizar la prueba se registró la VAM alcanzada, en km/h, este parámetro corresponde a la velocidad del último minuto completado, y constituye el resultado principal de la prueba y una de las variables principales de estudio. Se registraron además, SpO<sub>2</sub>, FC, FR, TA, disnea, fatiga y confort global. Las mismas variables fueron registradas a los tres minutos de recuperación.

*Tests a Carga Constante:* durante los TCC los pacientes caminaron a una velocidad constante, correspondiente al 90% de la VAM alcanzada durante el TI realizado con MV (usada en este protocolo como referencia). A cada minuto se registraron las mismas variables que durante el TI. Los motivos de



**Figura 1.** Flujograma de participantes. TI: test incremental; TCC: test a carga constante; CAF: Cánula de alto flujo; MV: Máscara Venturi. Como se observa en el flujograma, de los 28 pacientes incluidos, 3 fueron eliminados por exacerbación antes de completar los TI, en consecuencia fueron analizados 25 TI. De los 25 participantes que continuaron el estudio, 1 fue eliminado por exacerbación previo a completar los 2 TCC, quedando 24 TCC para el análisis de resultados.

detención de la prueba fueron los mismos que los mencionados previamente más el hecho de alcanzar 30 minutos de caminata. Al finalizar la prueba se registró el Tlim en segundos, correspondiente al máximo tiempo que el paciente pudo tolerar la prueba, considerado, además del resultado principal de la misma, otra de las variables principales de estudio. Se registraron también las variables de respuesta fisiológica al ejercicio mencionadas en el TI.

*Análisis estadístico:* Se compararon las variables de respuesta fisiológica en función de los diferentes dispositivos de administración de oxígeno (CAF o MV) y para cada uno de los protocolos de ejercicio (TI y TCC) utilizando una prueba t pareada de dos colas o una prueba de Wilcoxon, según la distribución de los datos. Se consideró un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo. El análisis estadístico se realizó utilizando STATA 12.1 (StataCorp, College Station, TX, USA). Las características de la

muestra y las variables de resultados se expresan como media y desviación estándar (DE), mediana y percentil 25-75 (P25-P75) o frecuencias y porcentajes, según la distribución de las variables.

## Resultados

Durante el periodo de estudio 49 pacientes con EPOC ingresaron al Programa de RP, de los cuales 14 no cumplían los criterios de inclusión por no requerir oxígeno suplementario para el ejercicio, 5 se excluyeron por problemas osteoarticulares y 2 pacientes se negaron a participar del estudio. Finalmente se incluyeron en el estudio 28 pacientes. En la **Figura 1** se detalla el flujo de participantes (Ver arriba).

El 56% de los participantes eran hombres, con una media (DE) de edad de 69 (DE 10) años y una media (DE) del porcentaje del teórico del volumen espirado forzado en el primer segundo (%VEF<sub>1</sub>) de 44% (DE 19). Las características demográficas y clínicas de la muestra se describen en la **Tabla 1**.

Como se observa en la **Tabla 2**, no hubo diferencias clínicamente relevantes en las variables fisiológicas de ambos grupos al inicio del TI.

**TABLA 1.** Características demográficas y clínicas de la muestra (n = 25)

Variabes	Valor
Sexo masculino	14 (56%)
Edad (años) <sup>a</sup>	69 (10)
Talla (m) <sup>a</sup>	1.64 (0.12)
Peso (kg) <sup>a</sup>	74 (14)
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	32 (6)
OCD	11 (44%)
VEF <sub>1</sub> (L) <sup>b</sup>	0.85 (0.7 a 1.31)
VEF <sub>1</sub> (%) <sup>a</sup>	44 (19)
VVM (L/m) <sup>b</sup>	30 (25 a 46)
GOLD 1	1 (4%)
(1-4) 2	6 (24%)
3	13 (52%)
4	5 (20%)
GOLD A	5 (20%)
(A-D) B	12 (48%)
C	1 (4%)
D	7 (28%)
PM6M (m) <sup>a</sup>	391 (98)
SGRQ (%) Total <sup>b</sup>	50% (21)
Síntomas <sup>a</sup>	48% (21)
Actividades <sup>a</sup>	66% (26)
Impacto <sup>a</sup>	41% (22)

*Abreviaturas:* GOLD: Clasificación GOLD de severidad de la EPOC; IMC: índice de masa corporal; OCD: oxígeno crónico domiciliario; PM6M: prueba de marcha de 6 minutos; SGRQ: cuestionario respiratorio de St George a: media (DE) y b: mediana (P25-P75); VEF<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; VVM: ventilación voluntaria máxima.

La VAM alcanzada fue significativamente mayor cuando los participantes usaron CAF en comparación a MV (5.9 vs. 5.7 km/h;  $p = 0.0002$ ); lo que supone una diferencia favorable a la CAF de 0.26 km/h (IC 95% 0.14 a 0.38).

Al realizar la comparación a isocarga (último nivel de velocidad completo en el que coinciden ambos Test Incrementales) se observó una menor disnea (2.8 vs. 4.4;  $p = 0.0011$ ) durante el uso de CAF, lo que representa una diferencia de -1.6 (IC 95% -2.4 a -0.8) (**Tabla 3**).

**TABLA 2.** Comparación de las variables fisiológicas estudiadas de acuerdo al dispositivo utilizado (Máscara Venturi o Cánula de Alto Flujo), al inicio, al final y en la recuperación del Test Incremental ( $n = 25$ )

Variables de resultado	Basal			Final			Recuperación		
	MV	CAF	p	MV	CAF	p	MV	CAF	p
SpO <sub>2</sub> (%) <sup>b</sup>	98 (98 a 99)	99 (98 a 99)	0.01	97 (94 a 98)	97 (95 a 98)	0.62	99 (98 a 99)	99 (98 a 99)	0.65
FC (lpm) <sup>a</sup>	78 (12)	80 (11)	0.2	114 (18)	120 (19)	0.03	89 (14)	90 (15)	0.64
FR (rpm) <sup>a</sup>	18 (4)	17 (4)	0.12	28 (7)	28 (5)	0.65	22 (5)	21 (4)	0.11
TAS (mmHg) <sup>a</sup>	117 (11)	119 (11)	0.53	161 (20)	164 (16)	0.33	137 (18)	140 (16)	0.44
TAD (mmHg) <sup>a</sup>	70 (8)	69 (8)	0.58	82 (11)	83 (8)	0.69	76 (7)	74 (8)	0.36
Borg-Disnea <sup>a</sup>	0 (0)	0 (0)	0.67	5 (2)	5 (3)	0.65	1 (1)	1 (1)	0.77
Borg-Fatiga <sup>a</sup>	0 (0.3)	0 (0)	0.03	4 (2)	5 (2)	0.0003	1 (2)	1 (2)	0.11
EVA-Confort <sup>a</sup>	8 (2)	8 (2)	0.71	8 (2)	8 (2)	0.19	No corresponde		
VAM (Km/h) <sup>a</sup>	No corresponde			5.7 (0.9)	5.9 (0.9)	0.0002			

*Abreviaturas:* Borg-disnea y fatiga: Escala de Borg modificada; CAF: Cánula de alto flujo; EVA: escala visual analógica; FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria; MV: Máscara Venturi; SpO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno; TAS y TAD: presión arterial sistólica y diastólica; VAM: velocidad aeróbica máxima. Para determinar la significancia estadística se utilizó prueba t pareada de dos colas (datos paramétricos) o prueba de Wilcoxon (datos no paramétricos). a: media (DE); b: mediana (P25-P75).

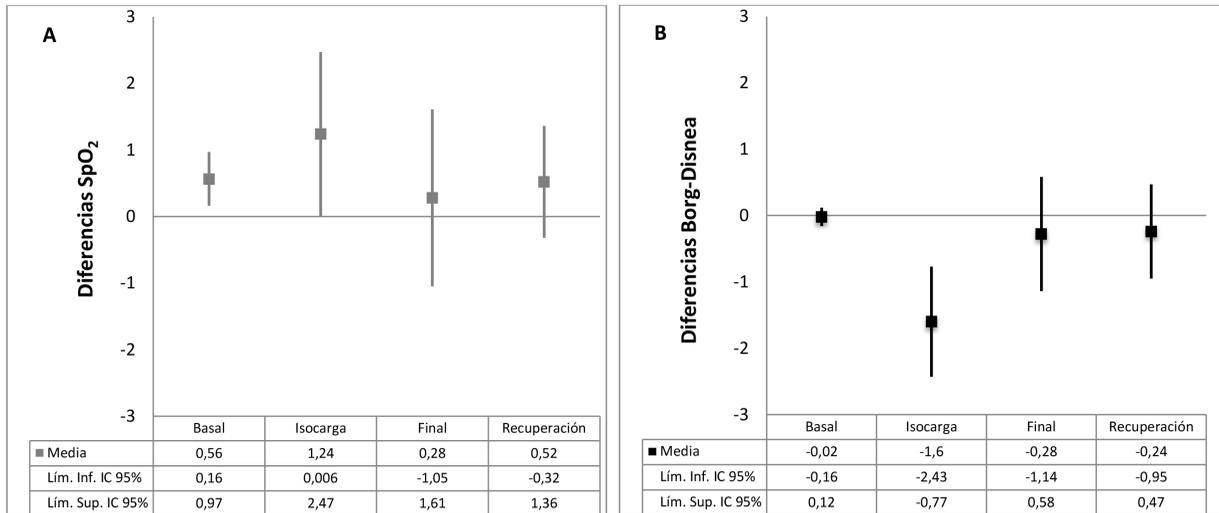
**TABLA 3.** Comparación de las variables fisiológicas estudiadas de acuerdo al dispositivo utilizado (Máscara Venturi o Cánula de Alto Flujo), a ISOCARGA en Test Incremental e ISOTIEMPO en Test a Carga Constante

Variables de resultado	Test Incremental ( $n = 25$ ) <sup>1</sup> Isocarga			Test a Carga Constante ( $n = 24$ ) <sup>1</sup> Isotiempo		
	MV	CAF	p	MV	CAF	p
SpO <sub>2</sub> (%) <sup>b</sup>	97 (94 a 98)	97 (96 a 98)	0.04	95 (92 a 96)	97 (94 a 98)	0.0038
FC (lpm) <sup>a</sup>	115 (18)	113 (17)	0.41	121 (20)	117 (17)	0.1
Borg-Disnea <sup>a</sup>	4.4 (2)	2.8 (2)	0.0011	5.3 (2)	4.1 (3)	0.008
Borg-Fatiga <sup>a</sup>	3.9 (2)	3.3 (2)	0.0611	4.7 (3)	3.8 (3)	0.09

*Abreviaturas:* Borg-disnea y fatiga: Escala de Borg modificada; CAF: Cánula de alto flujo; FC: frecuencia cardíaca; isocarga: último nivel de velocidad completo en el que coinciden ambos Test Incrementales; Isotiempo: último minuto transcurrido completo en el que coinciden ambos Test a Carga Constante; MV: Máscara Venturi; SpO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno; <sup>1</sup>Se analizaron 25 TI y 24 TCC ya que un paciente fue eliminado por exacerbación luego de haber completado los dos TI. Para determinar la significancia estadística se utilizó prueba t pareada de dos colas (datos paramétricos) o prueba de Wilcoxon (datos no paramétricos). a: media (DE); b: mediana (P25-P75)

La **Figura 2** representa la media (IC 95%) de las diferencias en  $SpO_2$  ( $Dif SpO_2 = SpO_2 CAF - SpO_2 MV$ ) a favor de la CAF, usando como comparador la MV en los TI. Del mismo modo se observa la media de las diferencias de los puntajes de disnea según la Escala de Borg modificada. Como se puede observar, el uso de la CAF resultó en un aumento de la  $SpO_2$  y en una disminución de la disnea en cada instancia de medición durante las pruebas, con una predominancia a isocarga.

La media de intensidad a la que se realizaron los TCC fue de 5 km/h (DE 0.8) correspondiente al 90% de la VAM alcanzada durante los TI con MV. Como se observa en la **Tabla 4**, tampoco hubo diferencias clínicamente relevantes en las variables fisiológicas de ambos grupos al inicio del TCC.



**Figura 2.** Comparación de las variables basales, a Isocarga, finales y a los 3 minutos de recuperación del Test incremental representados como media (IC 95%) de las diferencias entre los métodos de administración de oxígeno utilizados. A. Diferencias en la Saturación de oxígeno ( $SpO_2$ ) a favor de la Cánula de Alto Flujo utilizando como referencia la Máscara Venturi ( $Dif SpO_2 = SpO_2 CAF - SpO_2 MV$ ). B. Diferencias en la Disnea según Escala de Borg modificada (Borg Disnea) a favor de la Cánula de Alto Flujo utilizando como referencia la Máscara Venturi ( $Dif Borg Disnea = Borg Disnea CAF - Borg-Disnea MV$ )

**TABLA 4.** Comparación de las variables fisiológicas estudiadas de acuerdo al dispositivo utilizado, Máscara Venturi o Cánula de Alto Flujo, al inicio, al final y en la recuperación del Test a Carga Constante (n = 24)

Variables de resultado	Basal			Final			Recuperación		
	MV	CAF	p	MV	CAF	p	MV	CAF	p
$SpO_2$ (%) <sup>b</sup>	99 (98 a 99)	99 (98 a 99)	0.08	95 (92 a 96)	95 (92 a 98)	0.05	98 (97 a 99)	99 (98 a 99)	0.02
FC (lpm) <sup>a</sup>	77 (12)	77 (11)	0.89	118 (21)	121 (22)	0.28	91 (14)	92 (16)	0.84
FR (rpm) <sup>a</sup>	17 (5)	16 (5)	0.03	28 (7)	28 (7)	0.74	21 (5)	21 (6)	0.29
TAS (mmHg) <sup>a</sup>	120 (9)	120 (10)	0.71	163 (19)	165 (17)	0.47	138 (19)	138 (20)	0.94
TAD (mmHg) <sup>a</sup>	72 (8)	72 (9)	0.89	82 (12)	81 (9)	0.63	76 (10)	76 (8)	0.89
Borg-Disnea <sup>a</sup>	0 (0)	0 (0)	1	6 (3)	6 (3)	0.68	1 (1)	1 (1)	0.35
Borg-Fatiga <sup>a</sup>	0.2 (0.4)	0 (0)	0.01	5 (3)	6 (3)	0.11	1 (1)	1 (2)	0.84
EVA-Confort <sup>a</sup>	8 (2)	8 (2)	0.81	8 (2)	8 (2)	0.18	No corresponde		
Tim (seg) <sup>b</sup>	No corresponde			315 (240 a 450)	450 (300 a 548)	0.004			

Abreviaturas: Borg-disnea y fatiga: Escala de Borg modificada; CAF: Cánula de alto flujo; EVA: escala visual analógica; FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria; MV: Máscara Venturi;  $SpO_2$ : saturación de oxígeno; TAS y TAD: presión arterial sistólica y diastólica; VAM: velocidad aeróbica máxima. Para determinar la significancia estadística se utilizó prueba t pareada de dos colas (datos paramétricos) o prueba de Wilcoxon (datos no paramétricos). a: media (DE); b: mediana (P25-P75).

El Tlim durante los TCC aumentó significativamente con el uso de la CAF en comparación con la MV (450 vs. 315 segundos;  $p = 0.004$ ), lo que representó una diferencia a favor de la CAF de 101 segundos (IC 95% 40 a 161 segundos), superando la diferencia mínima clínicamente significativa (DMCS) descrita para esta prueba<sup>8</sup>.

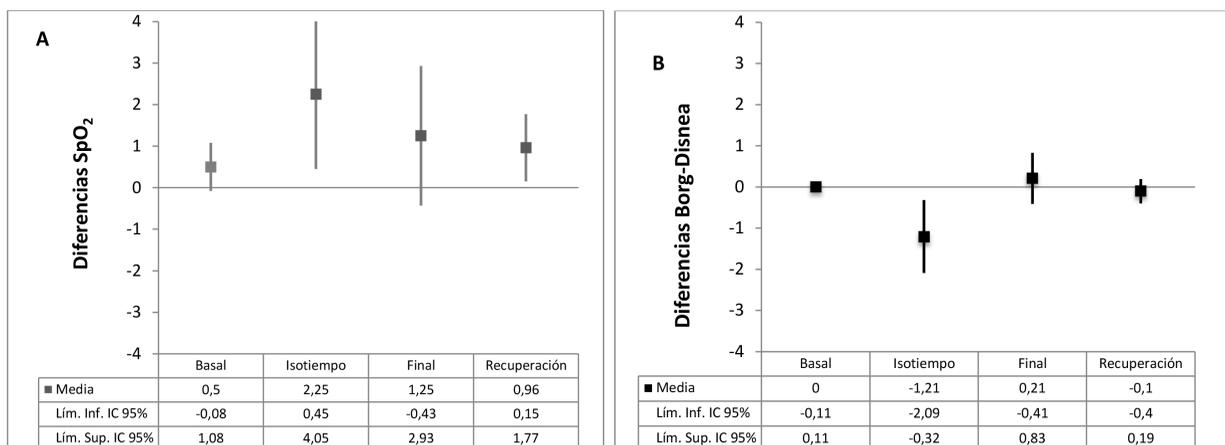
Similar a lo observado en los TI, en la comparación a isotiempo (último minuto transcurrido completo en el que coinciden ambos TCC), los pacientes refirieron menor disnea con el uso de la CAF (4.1 vs. 5.3;  $p = 0.008$ ), lo que representó una diferencia de -1.2 (IC 95% -2.1 a -0.3) respecto de la MV, diferencia estadísticamente significativa. También se constató una diferencia estadísticamente significativa de 2.3% (IC 95% 0.5 a 4.1) en la  $SpO_2$  (97 vs. 95%;  $p = 0.0038$ ), sin cambios en el resto de las variables analizadas (**Tabla 3**).

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en las variables fisiológicas al finalizar las pruebas y durante la recuperación (**Tabla 4**).

La **Figura 3** representa la media de las diferencias en la  $SpO_2$  y en el puntaje de disnea a favor de la CAF, usando como comparador la MV en el TCC. Similar a lo observado durante los TI, el uso de la CAF resultó en una mejoría de la  $SpO_2$  y en una disminución de la disnea en cada medición, con una mayor diferencia a isotiempo.

Finalmente, al valorar el confort según la EVA no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las diferentes pruebas y con cada dispositivo de entrega de oxígeno (**Ver arriba Tablas 2 y 4**). La media de EVA-Confort fue de ocho puntos para ambos dispositivos, siendo un puntaje de 10 el máximo confort, con una media de diferencias entre el uso de la CAF en relación a la MV durante los TI de -0.2 (IC 95% -0.3 a 1.5) y durante los TCC de 0.7 (IC 95% -0.3 a 1.7).

Ningún paciente presentó eventos adversos relacionados a las pruebas o al uso de los diferentes dispositivos de administración de oxígeno. Además, ningún paciente alcanzó el tiempo máximo de 30 minutos en los TCC.



**Figura 3.** Comparación de las variables fisiológicas basales, a Isocarga, finales y a los 3 minutos de recuperación de los Test a Carga Constante representados como media (IC 95%) de las diferencias entre los métodos de administración de oxígeno utilizados. A. Diferencias en la Saturación de oxígeno ( $SpO_2$ ) a favor de la Cánula de Alto Flujo utilizando como referencia la Máscara Venturi (Dif  $SpO_2 = SpO_2$  CAF -  $SpO_2$  MV). B. Diferencias en la Disnea según Escala de Borg modificada (Borg-Disnea) a favor de la Cánula de Alto Flujo utilizando como referencia la Máscara Venturi (Dif Borg Disnea a Borg-Disnea AF - Borg-Disnea MV)

## Discusión

De acuerdo a nuestro conocimiento, el presente trabajo es el primero en estudiar la influencia de la CAF en la capacidad de ejercicio durante TI y TCC a través de un estudio de diseño aleatorizado. En nuestro estudio documentamos que, en pacientes con EPOC y requerimiento de oxígeno suplementario, la incorporación de la CAF logró importantes beneficios como el aumento de la capacidad aeróbica, aumentando la intensidad alcanzada durante los TI y el Tlim tolerado en los TCC, así como una disminución de la disnea y mejora de la  $SpO_2$ . Como era de esperar, no se produjeron eventos adversos durante las pruebas. Tampoco observamos complicaciones por el uso de los dispositivos de administración de oxígeno, y ambos sistemas fueron igualmente confortables. El presente estudio es el primero en documentar que el uso de la CAF durante el ejercicio es seguro y confortable.

Posiblemente, una debilidad de nuestro estudio haya sido la imposibilidad de cegar tanto a los pacientes como a los evaluadores. Los voluntarios supieron en todo momento con qué dispositivo estuvieron siendo evaluados y en consecuencia, la subjetividad de cada paciente pudo haber influenciado en el rendimiento aeróbico, en los síntomas o en la sensación de confort. Técnicamente fue imposible también impedir que los evaluadores supieran del dispositivo que estuviera siendo utilizado en cada prueba, lo que también podría haber influenciado las evaluaciones. Pero, al analizar los resultados de las variables fisiológicas que fueron medidas a través de métodos objetivos como son la FC, la  $SpO_2$ , la TA, y la FR, se observó claramente que estas tuvieron un comportamiento similar al finalizar las pruebas, lo que demuestra que el esfuerzo realizado por los pacientes fue similar al utilizar uno u otro método de administración de oxígeno.

En nuestro estudio seleccionamos una intensidad relativa del 90% de la VAM alcanzada en el TI, ya que se recomienda realizar los TCC a altas intensidades para detectar cambios post intervención<sup>8</sup>. Si bien la recomendación de la ERS es utilizar intensidades entre el 75 y 80% cuando los Tests son realizados en cicloergómetro, optamos por una intensidad superior debido a que, según nuestra experiencia en la realización de TCC en cintas deslizantes, un gran porcentaje de los pacientes completan los 30 minutos cuando son realizados a intensidades inferiores al 90%, lo que impediría detectar cambios según el dispositivo de administración de oxígeno utilizado. La intensidad seleccionada para realizar los TCC provocó que el 73% de las pruebas tuvieran una duración (Tlim) entre 180 y 480 segundos, tiempo óptimo recomendado según la ERS<sup>8</sup>.

Para permitir la recuperación física de los pacientes, los tiempos de recuperación entre prueba y prueba en el presente estudio fueron de 48 a 72 horas. Dicho tiempo fue mayor al implementado en otros estudios<sup>9, 25</sup> en los que la separación fue de 30 a 90 minutos. Si bien la duración total del estudio abrió una ventana de tiempo mayor a posibles exacerbaciones de la enfermedad, consideramos que es necesario un mayor tiempo de recuperación para optimizar el rendimiento durante las pruebas. No obstante lo descrito, el porcentaje de pacientes eliminados por reagudización estuvo por debajo del 20% esperado.

Tomando como referencia los resultados de los estudios previos<sup>9, 25</sup>, que habían documentado que la incorporación de oxígeno suplementario aumenta la capacidad de ejercicio y que el beneficio es superior cuando se administra una mayor  $FiO_2$ , fue que decidimos en nuestro protocolo utilizar la misma  $FiO_2$  en ambos dispositivos con el fin de neutralizar el efecto de la  $FiO_2$  y discriminar los efectos del alto flujo, sólo presente en uno de los dispositivos.

Al comparar nuestros resultados con el único trabajo publicado en esta línea de investigación por Cirio y col.<sup>15</sup>, pueden observarse similitudes tanto en la  $FiO_2$  como en el flujo utilizado con la CAF ( $FiO_2$  de 40% y flujo de 50 L/m en nuestro estudio vs. media de  $44\% \pm 0.11$  y de 58.7 L/m en el estudio de Cirio). Si bien la  $FiO_2$  en nuestro estudio fue igual para todos los pacientes, en lugar de ser titulada de manera particular para cada uno de ellos como lo habían hecho Cirio y col., aclaramos que no existe consenso sobre la titulación de oxígeno durante los Tests realizados; y que la  $FiO_2$  seleccionada (40%) fue suficiente para evitar la detención de las evaluaciones causadas por caída de la  $SpO_2$  por debajo del 80%.

En nuestro estudio, el Tlim del TCC aumentó de 315 segundos con el uso de MV a 450 segundos al utilizar la CAF, diferencia estadísticamente significativa que supera la DMCS de 100 segundos<sup>8</sup>. Nues-

tros resultados son consistentes con los observados por Cirio y col., que documentaron una media de aumento de 109 segundos.

Otro resultado comparable entre el presente estudio y el de Cirio y col.<sup>15</sup> fue la mayor SpO<sub>2</sub> observada durante los TCC al utilizar la CAF (97% con CAF vs 95% con MV; y 92% con CAF vs. 89% con MV). El aumento de la SpO<sub>2</sub> podría explicarse por el uso del alto flujo para administrar el oxígeno (50 L/m), siendo éste superior al flujo inspiratorio máximo posible del paciente (VVM) calculado para cada paciente según su VEF<sub>1</sub>, con una mediana de 30 L/m, lo que permitiría mantener una FiO<sub>2</sub> constante a diferencia de la MV.

Además, observamos una disminución significativa de la disnea a isotiempo (media de 4.1 con CAF vs. 5.3 con MV). Si bien no existe una DMCS para esta variable a isotiempo durante el TCC, la mejoría de uno o más puntos en la Escala de Borg se considera relevante<sup>8</sup>. La diferencia observada en la disnea en nuestro estudio fue claramente inferior a la documentada por Cirio y col.<sup>15</sup> (5.5 con CAF vs 10 con MV). Esta diferencia podría deberse al hecho de que los síntomas referidos por nuestros pacientes durante y al finalizar los Tests, fueron muy inferiores a los reportados por Cirio. Estas discrepancias podrían deberse a cuestiones culturales relacionadas a la valoración de los síntomas, ya que no es habitual en nuestra práctica que los pacientes refieran los valores máximos de la Escala de Borg modificada durante pruebas de ejercicio o entrenamiento, y a que los pacientes del estudio de Cirio y col. fueron levemente más severos que los incluidos en nuestro estudio.

No fue posible comparar con el estudio de Cirio el confort del uso de la CAF, ya que no fue valorada en su estudio. El confort basal e intraprueba en el presente estudio fue de 8/10 según la EVA.

Como se mencionó previamente, nuestro estudio fue el primero que evaluó los efectos de la CAF durante TI. Los resultados fueron similares a los observados durante los TCC, evidenciando un aumento de la capacidad de ejercicio y una disminución de la disnea al utilizar la CAF en comparación al uso de la MV. Si bien no se ha documentado una DMCS en la VAM, es habitual observar pequeños cambios luego de un programa de entrenamiento. La magnitud del cambio de la VAM documentada en el presente estudio fue inferior al cambio observado en el Tlim en los TCC. Estas diferencias son esperables debido a que los TCC son pruebas más sensibles que los TI para detectar cambios en la capacidad de ejercicio post intervención. Se ha documentado un incremento de un 33% en el Tlim en los TCC en la mayoría de las intervenciones no farmacológicas y una media de 11% en el consumo pico de oxígeno en los TI post rehabilitación<sup>8</sup>.

Los resultados del presente estudio demuestran que la CAF permite a los pacientes con EPOC que requieren oxígeno suplementario tolerar mayor intensidad y duración de la carga durante las pruebas de ejercicio, con mejor SpO<sub>2</sub> y menor disnea. Estos resultados podrían deberse a los efectos de la CAF en la disminución de la dilución de oxígeno, la reducción del espacio muerto y la generación de presión positiva en la vía aérea, provocando una disminución del requerimiento ventilatorio, de la hiperinsuflación dinámica, y en consecuencia, del trabajo respiratorio. En un estudio previo<sup>9</sup>, que había evaluado los efectos de la administración de oxígeno, se observó una correlación entre la disminución de la disnea a isotiempo durante los TCC con el aumento de la capacidad inspiratoria (medida indirecta de la hiperinsuflación dinámica), por lo que se podría asumir que el uso de la CAF produjo una disminución de la hiperinsuflación al observarse menor disnea.

En los Programas de RP los resultados de los Test de ejercicio son utilizados para planificar el entrenamiento individual de cada paciente. La utilización de la CAF en esta población podría, según lo observado en el presente estudio, permitirle a los pacientes entrenar a mayor intensidad y duración y con menos disnea, obteniendo así resultados superiores con el entrenamiento, aunque se necesitan estudios adicionales para comprobar esta hipótesis.

El hecho de que la muestra que conformó el estudio es la típica población de pacientes EPOC que forman parte de un Programa de Rehabilitación Pulmonar, y que los dispositivos son ampliamente conocidos y cada vez más accesibles, le otorga a nuestro estudio una gran validez externa y aplicabilidad.

## Conclusión

Concluimos que la entrega de oxígeno suplementario con CAF comparada con la MV mejoró la capacidad de ejercicio en pacientes EPOC, evidenciada por un aumento de la VAM alcanzada en los TI y del Tlim tolerado en los TCC. Además, se observó un aumento de la SpO<sub>2</sub> y una menor intensidad de los síntomas de disnea durante los tests en los que se utilizó CAF. Finalmente, la MV y la CAF resultaron ser igual de confortables.

## Conflicto de intereses y consideraciones económicas

Los autores declaran no tener conflictos de interés ni relación comercial o laboral con las marcas mencionadas en el protocolo.

El presente estudio fue co-financiado por el Servicio de Kinesiología del Hospital Italiano de Buenos Aires y por la Beca de investigación otorgada por la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR) del año 2016.

## Agradecimientos

Al Servicio de Kinesiología del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

A la Dirección del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

A la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR) por el otorgamiento de la Beca de Investigación 2016.

## Bibliografía

1. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, et al. ATS/ERS Ad Hoc Committee on Limb Muscle Dysfunction in COPD. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 189(9): e15-62.
2. Rabinovich RA, Vilaró J. Structural and functional changes of peripheral muscles in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med*. 2010; 16(2): 123-33.
3. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. ATS/ERS Task Force on Pulmonary Rehabilitation. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188(8): e13-64.
4. Güell Rous MR, Díaz Lobato S, Rodríguez Trigo G, et al. Pulmonary rehabilitation. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2014; 50(8): 332-44.
5. Bolton CE, Blakey JD, Morgan MD; BTS Pulmonary Rehabilitation Guideline Development Group for the Standards of Care Committee for the BTS. The British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults: your opinion is noted. *Thorax*. 2014; 69(4): 388-9.
6. Sívori M, Almeida M, Benzo R, et al. New argentine consensus of respiratory rehabilitation 2008. *Medicina (B Aires)*. 2008; 68(4): 325-44.
7. Patessio A, Carone M, Ioli F, Donner CF. Ventilatory and metabolic changes as a result of exercise training in COPD patients. *Chest*. 1992; 101 (5 Suppl): 274S-278S.
8. Puente-Maestu L, Palange P, Casaburi R, et al. Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement. *Eur Respir J*. 2016; 47(2): 429-60.
9. O'Donnell DE, D'Arsigny C, Webb KA. Effects of hyperoxia on ventilatory limitation during exercise in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163(4): 892-8.
10. Nonoyama ML, Brooks D, Lacasse Y, Guyatt GH, Goldstein RS. Oxygen therapy during exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (2): CD005372.
11. Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2015; 372(23): 2185-96.
12. Dysart K, Miller TL, Wolfson MR, Shaffer TH. Research in high flow therapy: mechanisms of action. *Respir Med*. 2009; 103(10): 1400-5.
13. Spoletini G, Alotaibi M, Blasi F, Hill NS. Heated Humidified High-Flow Nasal Oxygen in Adults: Mechanisms of Action and Clinical Implications. *Chest*. 2015; 148(1): 253-61.
14. Nishimura M. High-flow nasal cannula oxygen therapy in adults. *J Intensive Care*. 2015; 3(1): 15.
15. Cirio S, Piran M, Vitacca M, et al. Effects of heated and humidified high flow gases during high-intensity constant-load exercise on severe COPD patients with ventilatory limitation. *Respir Med*. 2016; 118: 128-132.
16. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Respirology*. 2017; 22(3): 575-601.

17. Hardinge M, Suntharalingam J, Wilkinson T; British Thoracic Society Guideline update: The British Thoracic Society Guidelines on home oxygen use in adults. *Thorax*. 2015; 70(6): 589-91.
18. ERS Task Force, Palange P, Ward SA, Carlsen KH, et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J*. 2007; 29(1): 185-209.
19. Cooper CB, Abrazado M, Legg D, Kesten S. Development and implementation of treadmill exercise testing protocols in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2010; 5: 375-85.
20. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ Jr, Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest*. 2005; 127(3): 809-17.
21. Marrugat J, Vila J, Pavesi M, Sanz F. Estimation of the sample size in clinical and epidemiological investigations. *Med Clin (Barc)*. 1998; 111(7): 267-76.
22. Laszlo G. Standardisation of lung function testing: helpful guidance from the ATS/ERS Task Force. *Thorax*. 2006; 61(9): 744-6.
23. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med*. 1991;85 Suppl B: 25-31; discussion 33-7.
24. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014; 44(6): 1428-46.
25. Dewan NA, Bell CW. Effect of low flow and high flow oxygen delivery on exercise tolerance and sensation of dyspnea. A study comparing the transtracheal catheter and nasal prongs. *Chest*. 1994; 105(4): 1061-5.