

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Cánula Nasal de Alto Flujo en Adultos con Enfermedades Respiratorias Crónicas durante el Ejercicio Físico: Protocolo de Revisión Sistemática y Metaanálisis

Eduardo Moya-Gallardo ^{1,2}, Jeniffer Fajardo-Gutiérrez ^{2,3}, Karol Acevedo ^{2,4}, Francisca Verdugo-Paiva ^{5,6}, Rocío Bravo-Jeria ⁹, Gabriel Rada ^{5,7,8}, Felipe Contreras-Briceño ¹, Maximiliano Espinosa-Ramírez ^{1,2}

Resumen

Introducción. El entrenamiento físico puede mejorar la capacidad de ejercicio, la disnea y la calidad de vida (CV) en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas (ERC). En este contexto, el uso de oxígeno suplementario a través de una cánula nasal de alto flujo (CNAF) podría ser un dispositivo que permita tolerar mayores niveles de actividad con menos síntomas de esfuerzo físico, optimizando en última instancia la capacidad de ejercicio y la CV. **Objetivo.** Este protocolo pretende conducir una revisión sistemática para evaluar el efecto terapéutico de la CNAF durante el ejercicio físico en pacientes con ERC. **Fuente de búsqueda.** Se realizarán búsquedas en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL), PUBMED, Embase, Lilacs, *Physiotherapy Evidence Database* (PEDro), International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), ClinicalTrials.gov y literatura gris. **Criterios de elegibilidad.** Examinaremos los ECA de acuerdo con los criterios de elegibilidad para su inclusión en nuestra revisión. Dos revisores examinarán de forma independiente cada estudio para la elegibilidad, la extracción de datos y la evaluación del riesgo de sesgo. Se combinarán los resultados mediante un metanálisis y se aplicará el sistema GRADE para evaluar la certeza de las pruebas para cada resultado. La medida de resultado primaria será la capacidad de ejercicio, y las medidas de resultado secundarias serán la calidad de vida, la disnea, la funcionalidad, la comodidad, las complicaciones y adherencia. Se realizarán metanálisis para determinar la diferencia de medias (DM) o la DM estandarizada para los datos continuos y la razón de riesgo para los datos dicotómicos. Se realizarán análisis de subgrupos según los tipos y la gravedad de la enfermedad, las condiciones de ejercicio físico y el estado de los dispositivos de oxigenoterapia. **Ética y difusión.** Como los investigadores no accederán a información que pueda conducir a la identificación de un participante individual, no fue necesario a obtener aprobación ética. **Número de registro de PROSPERO:** CRD42022336263.

Palabras claves: Enfermedades Respiratorias Crónicas, Cánula Nasal de Alto Flujo, Rehabilitación, Entrenamiento, Terapia Física, Fisioterapia.

Introducción

Las enfermedades respiratorias crónicas (ERC) son un grupo de patologías que afectan la estructura y función de las vías respiratorias y del tejido pulmonar, entre las cuales se incluyen la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, fibrosis quística, enfermedad pulmonar

intersticial difusa (EPID), tuberculosis, cáncer pulmonar, entre otras^{1,2}. Estas enfermedades tienen una alta prevalencia: casi 545 millones de personas viven con una condición respiratoria, representando 7.4% de la población mundial³. Aunque la presentación clínica difiere entre las patologías, existen síntomas comunes entre ellas como la

disnea, la sensación subjetiva de falta de aire y la fatiga muscular periférica⁴. La intensidad de estos síntomas se asocian directamente con el grado de limitación de la actividad física y la restricción de la participación social⁵. Asimismo, esto disminuye la capacidad de ejercicio y aumenta la gravedad de los síntomas de las ERC, lo que induce un “circulo vicioso” entre la capacidad de ejercicio y la disnea progresiva, por lo que aquellos que tienen menor capacidad de ejercicio manifiestan una peor calidad de vida⁶. A raíz de estos antecedentes, han surgido estrategias terapéuticas para atenuar los síntomas, mejorando el rendimiento de ejercicio y la calidad de vida de estos pacientes. La rehabilitación pulmonar (RP) es un programa basado en una evaluación exhaustiva del paciente, seguida de terapias integrales y multidisciplinarias, que incluyen el entrenamiento físico, la educación y el cambio de conducta, diseñadas para mejorar el estado físico y psicológico de las personas con ERC y promover la adherencia a largo plazo a una conducta que mejore su salud⁷. El ejercicio físico es la piedra angular de los programas de PR, incluyendo la resistencia aeróbica y el entrenamiento de fuerza. Estos programas son seguros y mejoran la calidad de vida y el rendimiento físico y reducen los síntomas relacionados con las ERC⁸⁻¹¹. Sin embargo, la realización de ejercicio a la intensidad necesaria para inducir beneficios para la salud en algunos casos podría aumentar los síntomas, disminuyendo la adherencia a la PR y factores relacionados con el paciente como el desánimo. En cuanto a la terapia coadyuvante, como la oxigenoterapia convencional o la ventilación mecánica no invasiva (VMNI), se ha sugerido como terapia complementaria durante las sesiones de entrenamiento para atenuar la sintomatología limitante¹²⁻¹⁴. Una novedosa terapia coadyuvante es la Cánula Nasal de Alto Flujo (CNAF), que suministra oxígeno con flujo de aire a alta velocidad, proporcionando beneficios fisiológicos adicionales a la oxigenoterapia convencional, sin causar molestias ni asincronía ventilatoria en los pacientes¹⁵.

Recientemente, el uso de la CNAF en adultos se ha considerado una alternativa para incluir en los programas de RP por favorecer una mejor tolerancia al ejercicio con menos disnea y fatiga en las piernas^{14,16}. Hasta donde sabemos, sólo dos revisiones sistemáticas abarcan la aplicación del uso de CNAF durante el ejercicio físico. Sin embargo, estas revisiones se centran en evaluar únicamente la población de pacientes con enfermedad pulmonar

obstructiva crónica (EPOC), por lo que se desconocen los efectos de la CNAF en otras poblaciones con ERC^{17,18}.

Actualmente se desconoce si, en la población con ERC, el uso de la CNAF es mejor que el cuidado estándar (oxigenoterapia convencional o respiración de aire ambiental) durante las sesiones de ejercicio en un programa de RP en diferentes resultados clínicos. La respuesta a esta pregunta clínica permite evaluar la opción de optimizar la RP durante las sesiones de ejercicio utilizando la CNAF, especialmente durante las primeras sesiones en las que la inactividad y el desacondicionamiento físico asociados a la desmotivación pueden disminuir la adherencia de los pacientes con ERC¹⁹⁻²². El objetivo de esta revisión sistemática es evaluar la evidencia científica disponible sobre el efecto de la CNAF durante el ejercicio físico en pacientes con ERC.

Métodos

Para realizar el presente protocolo se utilizaron las directrices de los Elementos de Información Preferidos para las Revisiones Sistemáticas y los Meta-Análisis (PRISMA-P)²³.

Criterios de elegibilidad

Tipos de estudios

Sólo se incluirán los ensayos clínicos aleatorios (ECA). Se excluirán los estudios que evalúen los efectos en modelos animales o condiciones "in vitro", modelos físicos o computacionales y estudios preclínicos.

Tipos de participantes

Se incluirán ensayos que evalúen a participantes que cumplan los siguientes criterios:

Pacientes adultos (hombres y mujeres) mayores de 18 años con enfermedades respiratorias crónicas (ERC) que afecten al sistema respiratorio (parénquima pulmonar, barrera alvéolo-capilar y vías respiratorias) según las guías internacionales de RP como: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, asma, fibrosis quística, bronquiolitis obliterante, bronquiectasias, tuberculosis, cáncer de pulmón, trasplante de pulmón, hipertensión pulmonar y

pacientes con secuelas de COVID-19 tras la fase aguda de la enfermedad^{1,8,9,24-39}.

Pacientes diagnosticados de ERC en régimen ambulatorio que cumplan los criterios de ingreso en fisioterapia mediante RP o que ya estén ingresados en rehabilitación pulmonar¹. Estos deben ser evaluados mediante una prueba de ejercicio físico incremental o de carga constante a través de cualquier tipo de ergómetro en ambos grupos con las mismas evaluaciones basales, durante y/o después de la prueba. También se incluirán los estudios que realicen pruebas submáximas (por ejemplo, el *test* de marcha de seis minutos).

Se excluirán los estudios que evalúen adultos y menores de 18 años si estos últimos superan el 50% de la población total, ya que los resultados no representarán a la población adulta con ERC en dichos estudios al ser menos de la mitad.

Tipos de intervenciones

Se incluirán ensayos que utilicen la HCNF durante el ejercicio físico mediante dispositivos comerciales. No restringiremos nuestros criterios a los parámetros de fracción mínima o máxima de oxígeno inspirado (FiO₂) o temperatura (°C). Sin embargo, se excluirán los estudios que realicen la administración de alto flujo mediante dispositivos "home-made", ya que no pueden determinar adecuadamente la FiO₂ sin instrumentos externos como la oximetría en línea. Si hay co-intervenciones dentro de un estudio, éstas se incluirán cuando la única diferencia entre los grupos control y experimental sea la aplicación de CNAF.

El tratamiento estándar durante el ejercicio físico (sin CNAF) se incluirá como grupo control según los requisitos adicionales de FiO₂ o aire ambiente. Se incluirán los estudios que suministren oxígeno al grupo experimental o de control mediante unidades de oxígeno montadas en la pared (en un entorno clínico), cilindros de oxígeno portátiles, botes de oxígeno líquido, etc. Los estudios que utilicen CNAF en el grupo control se incluirán si presentan un suministro de flujo total de $\leq 20 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ porque se han notificado aumentos significativos de la presión de las vías respiratorias superiores por encima de esta cantidad de flujo⁴⁰. Este flujo bajo podría ser una opción para mantener a los pacientes enmascarados respecto al dispositivo en el grupo control. Además, estos flujos se utilizan en los sistemas de oxigenoterapia convencionales (<15

$\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$) y, según la literatura, no generan los efectos fisiológicos del alto flujo, como la disminución del espacio muerto y la presión espiratoria positiva^{12,41-43}. Los pacientes del grupo control o experimental serán excluidos si requieren otros métodos de soporte no invasivos como la ventilación mecánica no invasiva.

Tipos de resultados

No utilizaremos los resultados como criterio de exclusión durante el proceso de selección. Cualquier artículo que cumpla con todos los criterios, excepto los de resultado, será incluido preliminarmente y evaluado en texto completo. Consideraremos los siguientes resultados como relevantes:

Resultados primarios:

- Capacidad de ejercicio después de un periodo de entrenamiento (más de una sesión).
- Capacidad de ejercicio en una sola sesión.

Estos desenlaces pueden ser evaluados a través de unidades de medida finales o isotemporales como: consumo máximo de oxígeno (VO₂, $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} / \text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$) tiempo total de ejercicio (s/min/h), distancia recorrida (mts), velocidad ($\text{km} \cdot \text{h}^{-1}$) o carga (W o Watts, tasa de trabajo máxima), entre otros.

Resultados secundarios:

- Calidad de vida.
- Disnea.
- Funcionalidad.
- Comodidad (asociado al dispositivo).
- Complicaciones: relacionadas al ejercicio, a la condición de salud, a los eventos adversos.
- Adherencia.

Estos resultados pueden evaluarse mediante encuestas, autoinformes, escalas analógicas visuales, escalas descriptivas u otros tipos de mediciones. Si los resultados primarios o secundarios no son evaluados por los estudios primarios, se considerarán resultados indirectos los siguientes:

- Variables fisiológicas clínicas (variables espirométricas y de función pulmonar, ventilación minuto (VE), frecuencia respiratoria (FR), volumen corriente (Vc), gasto cardíaco (GC), volumen sistólico (VS), frecuencia cardíaca (FC), presión arterial (PA), fatiga de las piernas, así como otras

variables evaluadas mediante instrumentos sofisticados (impedancia por tomografía eléctrica, balón esofágico, ultrasonografía pulmonar, saturación de oxígeno muscular, entre otros) durante el ejercicio, en isotiempo entre grupos, y después del ejercicio físico.

- Saturación de oxígeno de pulso (SpO₂,%), gases sanguíneos arteriales o venosos (PaO₂, PaCO₂) evaluados por vía transcutánea o por capnometría.
- Evaluación de la fuerza muscular respiratoria.

Métodos de búsqueda para la identificación de estudios

Se pretende utilizar una estrategia de búsqueda exhaustiva para identificar todos los ECA relevantes, independientemente del idioma o del estado de publicación (publicado, no publicado, en prensa y en curso) utilizando los siguientes pasos:

- Identificación de los términos relevantes para los componentes de población e intervención de la estrategia de búsqueda, a partir de los términos MESH y de los términos clave de población e intervención asociados al ejercicio físico.
- Cree una estrategia booleana sensible que abarque todos los términos relevantes.
- Análisis iterativo de los elementos omitidos por la estrategia booleana y perfeccionamiento de la estrategia.

Busqueda electrónica

Se realizarán búsquedas en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL), Pubmed/Medline, Embase, Lilacs, *The Physiotherapy Evidence Database* (PEDro), Epistemonikos, *International Clinical Trials Registry Platform* (WHOICTRP) y ClinicalTrials.gov (clinicaltrials.gov), sin restricciones de idioma o fecha.

Para las búsquedas electrónicas se utilizará la siguiente estrategia, adaptándola a la sintaxis de cada base de datos (ver Material suplementario - Estrategias de búsqueda):

((*chronic** OR *obstructive** OR *interstitial** OR *transplant** OR *limitation** OR *failure** OR *fibrosis** OR *disease** OR *hypertension*) AND (*pulmonar** OR *lung** OR *airway** OR *airflow** OR *respirator**)) OR "cystic fibrosis" OR *bronchiolit** OR *bronchiecta** OR *emphysema** OR *copd* OR

*asthm** OR *pneumoconios** OR *asbestosis** OR *silicosis** OR *anthracosis** OR *anthracosilicosis** OR *tuberculo** OR *tb* OR *mdrtb* OR "mdr-tb" OR "r-tb" OR NSCLC OR SCLC OR ((lung OR pulmonary OR bronch* OR alveol*) AND (cancer* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR maligna* OR adenocar* OR metasta* OR mass OR masses OR nodul* OR oncolog*)) OR ("Long COVID" OR "Long-COVID" OR LongCOVID* OR postcovid* OR "post-COVID" OR "post COVID" OR (postacute OR "post-acute" OR "post-acute")) AND (("COVID-19") OR PASC OR longhaul* OR "long-haul" OR "long haul" OR "chronic COVID" OR "chronic-COVID" OR (persisting AND COVID*)) AND (randomi* OR RCT OR placebo* OR trial OR "controlled-trial" OR randomly*) AND (((("high flow" OR "high-flow") AND (cannula* OR nasal*) OR hfnc* OR hfno* OR hhhf*))).

Otras fuentes

Se revisarán las listas de referencias de todos los estudios incluidos y de las revisiones sistemáticas relevantes en busca de estudios primarios adicionales potencialmente elegibles; se contactará con los autores de los estudios elegibles, investigadores con experiencia relevante para el tema de la revisión; se realizarán citas cruzadas en *Google Scholar* utilizando los estudios incluidos como índice de referencia. También se revisarán los resúmenes de congresos relacionados a la especialidad de las sociedades *American Thoracic Society* & *European Respiratory Society*.

Recolección y análisis de datos

Los autores de la revisión (E.M-G. y M.E-R.) examinarán de forma independiente los títulos y resúmenes de todos los artículos obtenidos a través de las búsquedas en función de los criterios de inclusión. Se obtendrán los textos completos de todos los artículos que parezcan cumplir los criterios de inclusión y los autores de la revisión los evaluarán de forma independiente para decidir su inclusión final. Los duplicados se identificarán comparando los autores de los informes, las fechas de los ensayos, la duración de los mismos, el número de participantes, los detalles de las intervenciones y la ubicación y el entorno de los ensayos informados, y se eliminarán mediante el

programa informático Rayyan⁴⁴. Los desacuerdos se resolverán por consenso y serán adjudicados por un tercer revisor en caso de que la discrepancia persista (F.V-P.). Los artículos recuperados de la selección e incluidos en la revisión se registrarán en el software RevMan⁴⁵. Se enumerarán los ensayos excluidos tras la revisión del texto completo y el motivo principal de la decisión.

El proceso de selección se documentará con suficiente detalle para completar un diagrama de flujo PRISMA⁴⁶ y una tabla de "Características de los estudios excluidos" como se recomienda en la sección 11.2.1 del Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones⁴⁷.

Extracción y tratamiento de los datos

Los autores de la revisión (J.F-G y K-A) extraerán los datos de forma independiente utilizando un formulario estandarizado y comprobarán el acuerdo⁴⁵. Los desacuerdos se resolverán buscando el consenso cuando haya una diferencia en la interpretación de los hallazgos del estudio, y si persisten, serán resueltos por un árbitro.

Los siguientes detalles se registrarán para cada ensayo en una hoja de extracción de datos utilizando Microsoft Excel para la realización de metaanálisis y análisis del riesgo de sesgo: diseño del estudio: ensayo controlado aleatorio (por ejemplo, paralelo o cruzado); período de "lavado"; país de origen; entorno (por ejemplo, atención primaria o secundaria); número de centros; período de reclutamiento; fuente de financiación; criterios de inclusión; criterios de exclusión; variables demográficas (sexo, nivel de actividad física, pruebas de función pulmonar, comorbilidades, tratamiento para las comorbilidades, actualmente en RP o no, etc.), diagnóstico o estado de salud, método de confirmación diagnóstica, gravedad de la enfermedad según los criterios diagnósticos, número de pacientes aleatorizados/número de pacientes evaluados, análisis de datos (intención de tratar, por protocolo, otros); control, intervenciones; evaluación de la prueba de ejercicio físico (carga constante o incremental), descripción completa de la prueba de ejercicio físico, duración de la evaluación del ejercicio físico para cada grupo, criterios y/o tiempo de parada del ejercicio; tipo de ergómetro utilizado en el estudio (por ejemplo, bicicleta o cinta rodante); modo de administración del dispositivo en el grupo de intervención o control (por ejemplo, nariz o máscara y su tipo, uso de red central,

concentradores de oxígeno, oxígeno líquido), descripción de la intervención (por ejemplo, programación de la CNAF mediante flujo, temperatura y fracción de oxígeno inspirado adicional o no, y también, de la oxigenoterapia convencional (flujo de oxígeno/FiO₂ adicional o FiO₂ ambiental), duración de las intervenciones, resultados primarios y secundarios, puntos de tiempo en que se midieron los resultados el método de cálculo del tamaño de la muestra; la duración del seguimiento; si los grupos eran comparables al inicio del estudio; cualquier co-intervención; la fuente de financiación del estudio y los conflictos de intereses revelados por los investigadores. Los desacuerdos se resolverán mediante discusión y un árbitro decidirá los desacuerdos no resueltos.

Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos

El riesgo de sesgo se evaluará con la herramienta *Risk of Bias 2* (Rob 2), desarrollada por la Colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo en ensayos aleatorios⁴⁸. Dos revisores (E.M-G y J.F-G) evaluarán de forma independiente cinco dominios: 1. Riesgo de sesgo derivado del proceso de aleatorización, 2. Riesgo de sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas (efecto de la asignación a la intervención), 3. Riesgo de sesgo debido a la falta de datos de los resultados, 4. Riesgo de sesgo en la medición del resultado, 5. Riesgo de sesgo en la selección del resultado informado. Las discrepancias entre los autores de la revisión se resolvieron mediante discusión para alcanzar un consenso. En caso necesario, se consultó a un tercer autor de la revisión para llegar a una decisión (F.V-P).

Las respuestas a las preguntas de señalización y la información de apoyo colectiva conducirán a un juicio a nivel de dominio en forma de Bajo riesgo de sesgo, Algunas preocupaciones o Alto riesgo de sesgo, como se describe en el capítulo 8 del Manual Cochrane⁴⁷. Estos dominios informarán de un riesgo global de sesgo, definido de la siguiente manera:

- Bajo riesgo de sesgo: El estudio se considera de bajo riesgo de sesgo en todos los dominios para este resultado.
- Algunas preocupaciones: Se considera que el estudio plantea algunas preocupaciones en al menos un ámbito para este resultado, pero no presenta un alto riesgo de sesgo en ningún ámbito.

– Alto riesgo de sesgo: Se considera que el estudio tiene un alto riesgo de sesgo en al menos un ámbito para este resultado. O se considera que el estudio tiene algunas preocupaciones para múltiples dominios de una manera que disminuye sustancialmente la confianza en el resultado.

Estos juicios a nivel de dominio informarán un juicio de riesgo de sesgo general para cada resultado. Los desacuerdos se resolverán por consenso y serán adjudicados por un tercer revisor en caso de que la discrepancia persista (F.V-P.). Las evaluaciones de cada estudio incluido se informarán utilizando RevMan 5.11.

Medidas del efecto del tratamiento

Para los resultados dicotómicos, la estimación del efecto del tratamiento de una intervención se expresará como riesgos relativos (RR) junto con intervalos de confianza (IC) del 95%. Para los resultados continuos se utilizará la diferencia de medias (DM) o la diferencia de medias estandarizada (DME) y el intervalo de confianza (IC) del 95%. Cuando los resultados continuos se midan utilizando diferentes escalas, el efecto del tratamiento se expresará como una diferencia de medias estandarizada (DME) con un IC del 95%.

Tratamiento de los datos faltantes

Nos pondremos en contacto con los autores de los estudios para obtener información adicional siempre que los datos parezcan faltar o ser poco claros. Para realizar un análisis por intención de tratar, cuando sea posible, buscaremos datos sobre el número de participantes por el grupo de tratamiento asignado, independientemente del cumplimiento y de si el participante fue clasificado posteriormente como no elegible o excluido de otra manera del tratamiento o del seguimiento. Los niveles de deserción y su impacto en la elegibilidad del estudio serán evaluados por el cuarto dominio del RoB 2⁴⁸. Durante el análisis del riesgo de sesgo, los estudios con más de un 5% de deserción plantearán dudas sobre su validez y se considerarán de alto riesgo de sesgo para esta revisión⁴⁸.

Evaluación de la heterogeneidad

Se evaluará la heterogeneidad estadística mediante la inspección visual de los diagramas de

bosque, considerando la prueba χ^2 (con un nivel de significancia fijado en un valor $p < 0,10$) y utilizando la estadística I², que describe el porcentaje de variación total entre los estudios que se debe a la heterogeneidad y no al error de muestreo⁴⁷. Un valor de I² de 0% denota ausencia de heterogeneidad, mientras que 30-60%, 50-90% y >75% denotan una heterogeneidad moderada, sustancial y considerable, respectivamente⁴⁸. Cuando la heterogeneidad estadística sea moderada, sustancial o alta (I² > 75 %) o cuando haya heterogeneidad clínica (por ejemplo, diferencias en patologías según la disfunción obstructiva o restrictiva, tipos de intervenciones, etc.), se investigarán las posibles causas explorando el impacto de las características de los participantes u otras variables. Cualquier nivel de heterogeneidad superior al 50% se explicará por las covariables recogidas, por el análisis de sensibilidad o por el análisis de subgrupos. Si la heterogeneidad no puede ser explicada, no proporcionaremos los resultados del metaanálisis realizado.

Evaluación de los sesgos de información

Evaluaremos el sesgo de la información comparando los resultados informados en el informe publicado con el protocolo del estudio, siempre que se haya logrado obtener. Si no se logra obtener el protocolo, compararemos los resultados enumerados en la sección de métodos con aquellos cuyos resultados se informaron. Si la información es insuficiente para juzgar el riesgo de sesgo, indicaremos que este metaanálisis tiene un riesgo de sesgo poco claro.

Si algún metaanálisis incluye un número suficiente de ensayos (más de 10), evaluaremos el sesgo de publicación visualmente de acuerdo con las recomendaciones sobre la prueba de asimetría de funnel plot, como se describe en la Sección 10.4 del Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones⁴⁷. Si se identifica asimetría, examinaremos las posibles causas o evaluaremos la asimetría utilizando una tabla para enumerar los resultados informados por cada estudio incluido en la revisión, para identificar si algún estudio no informó los resultados que habían sido informados por la mayoría de los estudios, y luego realizaremos pruebas estadísticas de asimetría utilizando los métodos propuestos por Egger⁴⁹.

Síntesis de los datos

Se realizarán todos los metaanálisis utilizando el paquete estadístico Review Manager 5 (RevMan), proporcionado por la colaboración Cochrane⁴⁵. En los metaanálisis de escalas de medición continua, se incluirán los niveles finales o los cambios en los niveles. Cuando se proporcionen ambas medidas en un estudio, se incluirán los niveles absolutos. Si no es posible agrupar los datos para un resultado debido a las diferencias en los resultados informados (por ejemplo, escalas de comodidad/malestar asociadas a dispositivos no estandarizados), se presentará un resumen narrativo que describa los estudios en términos de dirección y tamaños del efecto, y cualquier medida de precisión disponible. Cuando la heterogeneidad estadística es baja, los métodos de efectos aleatorios frente a los de efectos fijos producen diferencias triviales en los efectos del tratamiento. Sin embargo, cuando la heterogeneidad estadística es alta, el método de efectos aleatorios proporciona una estimación más conservadora de la diferencia. Por lo tanto, se utilizará el modelo de efectos aleatorios para todos los análisis, y el diagrama de bosque para comparar los resultados entre los estudios.

Los resultados primarios y secundarios se presentarán en la tabla GRADE "Summary of findings" con todos los resultados^{50,51}.

Análisis de subgrupos e investigación de la heterogeneidad

Si es posible, realizaremos un análisis de subgrupos basado en:

- Nivel de actividad física o estilo de vida.
- Tipo de patologías.
- Gravedad de las diferentes patologías, por ejemplo: (EPOC leve frente a EPOC moderada-grave) (EPID leve frente a EPID moderada-grave), (EPID/EPOC que desatura con el ejercicio frente a EPID/EPOC que no desatura con el ejercicio).
- Tipo de diagnóstico con disfunción pulmonar predominantemente restrictiva frente a obstructiva.
- Tipo de entorno ambulatorio (estable sin exacerbación previa reciente o recuperándose de una exacerbación aguda).
- Ejercicio (1 sesión) frente a entrenamiento (> 1 sesión).
- Tiempo de entrenamiento en semanas (<12 semanas) frente a (\geq 12 semanas).

- Tiempo de entrenamiento en semanas (<8 semanas) vs (\geq 8 semanas).
- Intensidad de entrenamiento (<70% vs \geq 70%) (<75% vs \geq 75%) (<80% vs \geq 80%) (<85% vs \geq 85%).
- Variables evaluadas en el isotiempo y el final del ejercicio.
- Tipo de oxigenoterapia convencional vs CNAF.
- FiO₂ ambiental vs FiO₂ adicional.
- Ajustes de flujo alto > 20-30 L·min⁻¹ frente a flujos bajos \leq 20-30 L·min⁻¹.
- Evaluación de la prueba de carga constante y de la prueba de carga incremental.
- Evaluación del tipo de ergómetro en la prueba utilizada.
- Ensayos clínicos aleatorios paralelos y cruzados.

En caso de que identifiquemos diferencias significativas entre los subgrupos (prueba de interacción <0,05), informaremos de los resultados de los subgrupos individuales por separado.

Análisis de sensibilidad

Realizaremos un análisis de sensibilidad excluyendo los estudios con alto riesgo de sesgo. En los casos en los que las estimaciones del efecto del análisis primario y las estimaciones del efecto del análisis de sensibilidad difieran significativamente, presentaremos las estimaciones de bajo riesgo de sesgo (estimaciones ajustadas del análisis de sensibilidad) o presentaremos las estimaciones del análisis primario pero rebajando la certeza de la evidencia mediante GRADE debido al riesgo de sesgo⁵¹.

Resumen de los resultados

Resumiremos los resultados de la comparación de la intervención principal utilizando el siguiente procedimiento para crear una tabla de "Resumen de resultados" (SoF):

- Evaluar la certeza de la evidencia para cada resultado primario y secundario utilizando el enfoque GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*)⁵¹.
- Resumir los hallazgos para cada resultado primario y secundario (cuantitativamente, cuando sea posible), completando la tabla SoF.

- Preparar viñetas que resuman la información de la tabla SoF en un lenguaje sencillo.

Los autores de la revisión evaluarán de forma independiente la certeza de la evidencia (alta, moderada, baja y muy baja) utilizando los 5 factores de GRADE (limitaciones de los estudios, consistencia del efecto, imprecisión, indirectidad y sesgo de publicación). Utilizaremos los métodos y recomendaciones descritos en la Sección 8.5 y el Capítulo 12 del Manual Cochrane⁴⁷ y el software GRADEpro para construir las tablas de SoF^{50,51}. Resolveremos los desacuerdos sobre las calificaciones de certeza mediante discusión, proporcionaremos la justificación de las decisiones relativas a las calificaciones utilizando notas a pie de página en la tabla, y haremos comentarios para ayudar a los lectores a comprender la revisión cuando sea necesario. Se utilizará un lenguaje sencillo para informar de estos resultados. Cuando se conozca la diferencia mínimamente importante (DMI), se presentarán los resultados continuos como unidades de DMI o se informarán los resultados como la diferencia en la proporción de pacientes que logran un efecto mínimo importante entre la intervención y el control. Todos los análisis utilizarán modelos de efectos aleatorios.

Ética y difusión

No se requiere aprobación ética porque no se recogen datos primarios.

Conclusión

Esta revisión proporcionará una evaluación exhaustiva del efecto de la cánula nasal de alto flujo sobre la capacidad de ejercicio en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas. Los resultados serán fundamentales para realizar recomendaciones fiables sobre la necesidad de modificar el estándar de atención durante el entrenamiento con ejercicios en la RP en esta población. Publicaremos los resultados en una revista científica revisada por pares de acuerdo con las directrices PRISMA.

Agradecimientos

Al Dr. Marcelo Andia por su constante apoyo en el desarrollo del protocolo durante el programa de Magister en Investigación en Ciencias de la Salud.

Financiamiento

Esta investigación no recibió financiamiento externo.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés

Detalles de los autores

- ¹ Laboratorio de Fisiología del Ejercicio, Departamento Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
- ² Programa Magister de Investigación en Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
- ³ Ministerio de Salud, SEREMI de Salud Región de Valparaíso, COMPIN Regional de Valparaíso, Viña del Mar, Chile.
- ⁴ Escuela de Fonoaudiología, Facultad de Odontología y Ciencias de la Rehabilitación, Universidad San Sebastián, Iota 2465, Santiago 7510157, Chile.
- ⁵ Epistemonikos Foundation, Santiago, Chile
- ⁶ Iberoamerican Cochrane Centre, Sant Pau Biomedical Research Institute (IB-Sant Pau), Barcelona, Spain.
- ⁷ UC Evidence Center, Cochrane Chile Associated Center, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile
- ⁸ Departamento de Medicina Interna, Facultad de medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.
- ⁹ Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Correspondencia a:

Maximiliano Andrés Espinosa-Ramírez.

Departamento de Ciencias de la Salud. San Joaquín, Av. Vicuña Mackenna #4860, Santiago de Chile.

maespinosa@uc.cl

Recibido: Julio 2022

Publicado: Septiembre 2022

Referencias

1. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, Zu Wallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American thoracic society/European respiratory society statement: Key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013 Oct 15;188(8).
2. Vos T, Barber RM, Bell B, Bertozzi-Villa A, Biryukov S, Bolliger I, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2015 Aug 22;386(9995):743–800.
3. Soriano JB, Kendrick PJ, Paulson KR, Gupta V, Abrams EM, Adedoyin RA, et al. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Jul 7];8(6):585–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32526187/>
4. Kozu R, Shingai K, Hanada M, Oikawa M, Nagura H, Ito H, et al. Respiratory Impairment, Limited Activity, and Pulmonary Rehabilitation in Patients with Interstitial Lung Disease. *Physical Therapy Research* [Internet]. 2021 Apr 20 [cited 2022 Jul 7];24(1):9. Available from: [/pmc/articles/PMC8111423/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32526187/)
5. Holland AE, Singh SJ, Casaburi R, Clini E, Cox NS, Galwicki M, et al. Defining modern pulmonary rehabilitation: An official American thoracic society workshop report. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 Jul 7];18(5): E12–29. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/suppl/10.1513/AnnalsATS.202102-146ST>.
6. Ramon MA, Riet G ter, Carsin AE, Gimeno-Santos E, Agustí A, Antó JM, et al. The dyspnoea-inactivity vicious circle in COPD: development and external validation of a conceptual model. *Eur Respir J* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jul 7];52(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30072504/>
7. Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, Lareau SC, Marciniuk DD, Puhan MA, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society policy statement: Enhancing implementation, use, and delivery of pulmonary rehabilitation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015 Dec 1;192(11):1373–86.
8. Dowman L, Hill CJ, May A, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021 Feb 1;2(2). doi: 10.1002/14651858.CD006322.pub4.
9. Fugazzaro S, Contri A, Esseroukh O, Kaleci S, Croci S, Massari M, et al. Rehabilitation Interventions for Post-Acute COVID-19 Syndrome: A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. MDPI; 2022 Apr 19(9);5185-5209.
10. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 Feb 24 [cited 2022 Jul 7];2015(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25705944/>
11. Wedzicha JA, Miravittles M, Hurst JR, Calverley PMA, Albert RK, Anzueto A, et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2022 Jul 7];49(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28298398/>
12. Parke RL, Bloch A, McGuinness SP. Effect of very-high-flow nasal therapy on airway pressure and end-expiratory lung impedance in healthy volunteers. *Respiratory Care*. 2015 Oct 1;60(10):1397–403.
13. Goligher E, Slutsky A. Not Just Oxygen? Mechanisms of Benefit from High-Flow Nasal Cannula in Hypoxemic Respiratory Failure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017 Jun 15;195(12):1608–16.
14. Moya-Gallardo E, Espinosa-Ramírez M, Contreras-Briceño F. High flow therapy: An option to rehabilitation? (Ahead of print). *ARSmedica* [Internet]. 2022;1–5. Available from: <http://arsmedica.cl/Terapiadealtoflujo¿Unaalternativaenrehabilitación?>
15. Long B, Liang SY, Lentz S. High flow nasal cannula for adult acute hypoxemic respiratory failure in the ED setting. *The American Journal of Emergency Medicine* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 Jul 7]; 49:352. Available from: [/pmc/articles/PMC8555976/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32526187/)
16. Storgaard LH, Hockey HU, Laursen BS, Weinreich UM. Long-term effects of oxygen-enriched high-flow nasal cannula treatment in COPD patients with chronic hypoxemic respiratory failure. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2018 Apr 16 [cited 2022 Jul 7]; 13:1195–205. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29713153/>
17. Fu C, Liu X, Zhu Q, Wu X, Hao S, Xie L, et al. Efficiency of High-Flow Nasal Cannula on Pulmonary Rehabilitation in COPD Patients: A Meta-Analysis. *BioMed Research International*. 2020;2020.
18. Prieur G, Delorme M, Lebreton M, Combret Y, MacHefert M, Medrinal C, et al. Nasal High-Flow Therapy during Exercise in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2022 Feb 1;19(2):291–302.
19. Arnold E, Bruton A, Ellis-Hill C. Adherence to pulmonary rehabilitation: A qualitative study. *Respiratory Medicine*. 2006 Oct;100(10):1716–23.
20. Bickton FM, Shannon H. Barriers and Enablers to Pulmonary Rehabilitation in Low-and Middle-Income Countries: A Qualitative Study of Healthcare Professionals. *International Journal of COPD*. 2022; 17:141–53.
21. Holland AE, Wadell K, Spruit MA. How to adapt the pulmonary rehabilitation programme to patients with chronic respiratory disease other than COPD. *European Respiratory Review*. 2013 Dec 1;22(130):577–86.
22. Lahham, A.; Holland, A.E. The Need for Expanding Pulmonary Rehabilitation Services. *Life* 2021, 11, 1236.
23. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic reviews*. 2016 Jan 1;20(2):148–60.
24. Freeman AT, Staples KJ, Wilkinson TMA. Defining a role for exercise training in the management of asthma. Vol. 29, *European Respiratory Review*. European Respiratory Society; 2020. p. 1–14.
25. Ora J, Prendi E, Ritondo BL, Pata X, Spada F, Rogliani P. Pulmonary Rehabilitation in Noncystic Fibrosis Bronchiectasis. *Respiration*. 2022 Jan 1;101(1):97–105.
26. Reina-Gutiérrez S., Torres-Costoso A., Martínez-Vizcaino V., Arenas-Arroyo S, Fernández-Rodríguez D, Pozuelo-Carrascosa D. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease including coronavirus diseases: a systematic review and meta-analysis *Arch Phys Med Rehab* 2021;102:1989–97.

27. 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. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(5):557-582. doi:10.1164/rccm.201701-0218PP.
28. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. Vol. 50, *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2017.
29. Chen L, Halai V, Leandru A, Wallis A. Interstitial Lung Disease: Update on the Role of Computed Tomography in the Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Vol. 43, *Journal of Computer Assisted Tomography*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 898-905.
30. Kapnadak SG, Dimango E, Hadjiliadis D, Hempstead SE, Tallarico E, Pilewski JM, et al. Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2020 May 1;19(3):344-54.
31. Sisó-Almirall A, Brito-Zerón P, Ferrín LC, Kostov B, Moreno AM, Mestres J, et al. Long covid-19: Proposed primary care clinical guidelines for diagnosis and disease management. Vol. 18, *International Journal of Environmental Research and Public Health*. MDPI; 2021.
32. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *Journal of Pediatrics*. 2017 Feb 1;181: S4-S15.e1.
33. Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PJ, Midthun DE, Naidich DP, et al. CHEST Supplement DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF LUNG CANCER, 3RD ED: ACCP GUIDELINES Evaluation of Individuals with Pulmonary Nodules: When Is It Lung Cancer? *Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. 2013;
34. Lewinsohn DM, Leonard MK, Lobue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. Vol. 64, *Clinical Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2017. p. e1-33.
35. Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, Brightling CE, Brusselle GG, Buhl R, et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021 Executive Summary and Rationale for Key Changes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 Jan 1;205(1):17-35.
36. Louis R, Satia I, Ojanguren I, Schleich F, Bonini M, Tonia T, et al. European Respiratory Society Guidelines for the Diagnosis of Asthma in Adults. *European Respiratory Journal*. 2022 Feb 15;2101585.
37. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* [Internet]. 2022 Aug 26; Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehac237/6673929>
38. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Antoniou KM, Bissell BD, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 May 1;205(9): E18-47.
39. Bräunlich J, Köhler M, Wirtz H. Nasal highflow improves ventilation in patients with COPD. *International Journal of COPD*. 2016 May 25;11(1):1077-85.
40. Möller W, Celik G, Feng S, Bartenstein P, Meyer G, Eickelberg O, et al. Nasal high flow clears anatomical dead space in upper airway models. *J Appl Physiol* [Internet]. 2015; 118:1525-32. Available from: <http://www.jappp.org>
41. Parke RL, Eccleston ML, McGuinness SP. The effects of flow on airway pressure during nasal high-flow oxygen therapy. *Respiratory Care*. 2011 Aug;56(8):1151-5.
42. Parke RL, McGuinness SP. Pressures delivered by nasal high flow oxygen during all phases of the respiratory cycle. *Respiratory Care*. 2013 Oct 1;58(10):1621-4.
43. Mourad Ouzzani, Hossam Hammady, Zbys Fedorowicz, and Ahmed Elmagarmid. Rayyan. A web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* (2016) 5:210, doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.
44. RevMan Manager. RevMan Manager. The Cochrane Collaboration Training [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 7]. Available from: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software/revman>
45. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* [Internet]. 2009 Jul 21 [cited 2022 Jul 5];339(7716):332-6. Available from: <https://www.bmj.com/content/339/bmj.b2535>
46. Higgins JP, Thomas J, Chandel J. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 6.0. 2019.
47. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *The BMJ*. 2019;366.
48. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in Meta-Analysis Detected by a Simple, Graphical Test [Internet]. Vol. 315, *Journal*. 1997. Available from: <https://www.jstor.org/stable/25175671>
49. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr 26;336(7650):924-6.
50. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. *GRADE Handbook* [Internet]. 2013 [cited 2022 Jul 7]. Available from: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>