



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Incremento de Mortalidad debido al Retraso
de la Intubación en la Insuficiencia
Respiratoria Aguda tratada con Ventilación No
Invasiva**

**D^a. Laura López Gómez
2021**



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Incremento de mortalidad debido al retraso de la intubación en la Insuficiencia Respiratoria Aguda tratada con Ventilación No Invasiva

Memoria presentada para optar al grado de Doctora por la
Universidad de Murcia

Laura López Gómez
2021

Directores:

Dr. D. Andrés Carrillo Alcaraz
Dra. D^a. Nuria Alonso Fernández

A mis padres y a mi hermana.

A mi jefe y gran amigo, Andrés Carrillo.

AGRADECIMIENTOS

Mis primeras palabras de agradecimiento son para mis directores de tesis, Andrés Carrillo y Nuria Alonso, por todo el apoyo y la ayuda recibida durante estos largos meses para que este proyecto haya podido realizarse con éxito. Especial mención para *Andrés*, el motor principal en esta bonita aventura. Sin ti, este trabajo no habría sido posible. Gracias por tu ayuda, por tus consejos, por tu eterna paciencia, por nuestras bromas, por haberme enseñado tanto en todos estos años y, sobre todo, por lo que nos queda por vivir. Gracias amigo, gracias por todo.

Agradecer a todos los que forman parte del servicio de UCI del Hospital Morales Meseguer. Gracias por todo lo aprendido durante mi residencia y en mis primeras andadas como adjunta, por apoyarme en los buenos y malos momentos y por estar ahí incondicionalmente. Fundamentalmente, gracias a todos mis adjuntos y residentes, tanto mayores como pequeños, sin vosotros no habría llegado hasta aquí. Gracias por hacerme crecer tanto en lo profesional como en lo personal y gracias por todo lo que he aprendido y me queda por aprender de cada uno de vosotros. Siento una enorme satisfacción de formar parte de este equipo.

Para terminar, agradecer el apoyo de mi familia, sin vosotros no sería lo que lo soy ni habría llegado hasta aquí. Agradecer enormemente a mi madre y a mi hermana por estar siempre ahí, por vuestros consejos y vuestro cariño infinito. Pero, sobre todo, gracias a mi padre, que se fue cuando aún nos quedaba mucho por vivir y compartir juntos. Espero que donde esté se sienta orgulloso de ver donde hemos llegado.

Para terminar, gracias a todos los pacientes que forman parte de este proyecto, ya que, sin ellos este tipo de trabajos no podrían realizarse.

LISTA DE ABREVIATURAS

APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.
BiPAP	Presión positiva con doble nivel de presión en la vía aérea.
CPAP	Presión positiva continua en la vía aérea.
cmH ₂ O	Centímetros de agua.
CMV	Citomegalovirus.
CO ₂	Dióxido de carbono.
CVC	Catéter venoso central.
DE	Desviación estándar.
EAP	Edema agudo de pulmón.
ECG	Escala coma de Glasgow.
EDI	Actividad eléctrica del diafragma.
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
EPAP	Presión positiva espiratoria en la vía aérea.
FC	Frecuencia cardíaca.
FiO ₂	Fracción inspirada de oxígeno.
FR	Frecuencia respiratoria.
HCO ₃ ⁻	Bicarbonato.
ICA	Insuficiencia cardíaca aguda.
IC-95%	Intervalo de confianza al 95%.
IMC	Índice de masa corporal.
IOT	Intubación orotraqueal.
IPAP	Presión positiva inspiratoria en vía aérea.
IRA	Insuficiencia respiratoria aguda.
IRC	Insuficiencia respiratoria crónica.
Kg/m ²	Kilogramo por metro cuadrado.
L/min	Litros por minuto.
Lpm	Latidos por minuto.
mEq/L	Miliequivalentes por litro.
Mg/dL	Miligramos por decilitro.
mmHg	Milímetros de mercurio.
n	Número.

NA	Noradrenalina.
NAVA	Ventilación asistida ajustada neuronalmente.
NAVM	Neumonía asociada a ventilación mecánica.
NE	Nutrición enteral.
NPT	Nutrición parenteral total.
O ₂	Oxígeno.
OR	Odds ratio.
PaCO ₂	Presión arterial de dióxido de carbono.
PaO ₂	Presión arterial de oxígeno.
PAV	Ventilación asistida proporcional.
PCR	Parada cardiorrespiratoria.
PEEP	Presión al final de la espiración.
PSV	Ventilación con presión de soporte.
RIC	Rango intercuartílico.
Rpm	Respiraciones por minuto.
SCA	Síndrome coronario agudo.
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II.
SDOM	Síndrome de disfunción orgánica múltiple.
SDRA	Síndrome de distrés respiratorio agudo.
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
SOFA	Sequential Organ Failure Assesment.
SOH	Síndrome de obesidad hipoventilación.
SpO ₂	Saturación periférica de oxígeno.
TA	Tensión arterial.
TAs	Tensión arterial sistólica.
TAm	Tensión arterial media.
TCRR	Terapia continua de reemplazo renal.
VM	Ventilación mecánica.
VMI	Ventilación mecánica invasiva.
VNI	Ventilación no invasiva.
VRS	Virus respiratorio sincitial.
UCI	Unidad de cuidados intensivos.

ÍNDICE DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Definición de ventilación mecánica.....	3
1.2. Antecedentes históricos de la ventilación mecánica.....	6
1.3. Antecedentes históricos de la ventilación no invasiva	8
1.4. Epidemiología del uso de la ventilación no invasiva	10
1.5. Componentes de la ventilación no invasiva.....	11
1.5.1. Ventiladores	11
1.5.2. Interfaces en ventilación no invasiva	17
1.5.3. Modos ventilatorios.....	21
1.5.4. Accesorios y dispositivos auxiliares de la VNI.....	25
1.6. Mecanismo de acción de la VNI.....	31
1.7. Evidencia del uso de la VNI y su utilización en el mundo real.....	34
1.7.1. Agudización de la EPOC.....	34
1.7.2. Edema agudo de pulmón cardiogénico.....	35
1.7.3. Agudización de asma	35
1.7.4. Insuficiencia respiratoria aguda de novo	36
1.7.5. Insuficiencia respiratoria aguda postoperatoria	37
1.7.6. Insuficiencia respiratoria aguda postextubación.....	37
1.7.7. Insuficiencia respiratoria aguda en el paciente inmunodeprimido ...	38
1.8. Complicaciones relacionadas con la VNI	39
1.8.1. Complicaciones relacionadas con la interfaz.....	39
1.8.2. Complicaciones relacionadas con presión y flujo aéreo	42
1.8.3. Otras complicaciones	44
1.9. Fracaso de la VNI y retraso de la intubación.....	45
1.10. Relación entre fracaso y momento de la intubación con la evolución clínica	47
1.10.1. Estudios que evidencian una relación entre mortalidad y fracaso de la VNI.....	47

1.10.2. Estudios que analizan los tiempos hasta la intubación y su relación con la mortalidad.....	64
1.10.3. Estudios que comparan intubación precoz frente a tardía y su relación con el pronóstico	74
1.10.4. Otros estudios	79
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	81
2.1. Hipótesis	83
2.2. Objetivos	85
3. MATERIAL Y MÉTODOS	87
3.1. Diseño del estudio	89
3.2. Variables estudiadas	100
3.3. Análisis estadístico	113
4. RESULTADOS.....	115
4.1. Características de los pacientes estudiados	117
4.2. Variables relacionadas con la mortalidad hospitalaria	133
4.3. Relación entre los tipos de insuficiencia respiratoria y evolución hospitalaria.....	151
4.5. Predicción de la evolución hospitalaria mediante el tiempo entre inicio de la VNI y el momento de la intubación.....	156
4.6. Relación entre momento de intubación y evolución de los pacientes ..	157
4.7. Análisis de propensión	159
5. DISCUSIÓN.....	163
5.1. Generalidades	165
5.2. Características de los pacientes estudiados	169
5.3. Factores de riesgo para mortalidad hospitalaria	176
5.4. Duración de la VNI y evolución del paciente	181
5.5. Momento de la intubación y relación con el pronóstico	184

5.6. Duración de la VNI y evolución de los pacientes según tipo y etiología de la IRA.....	186
5.7. Puntos fuertes y limitaciones del estudio.....	188
6. CONCLUSIONES.....	191
7. BIBLIOGRAFÍA.....	195

1. INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN DE VENTILACIÓN MECÁNICA

La ventilación mecánica (VM) es el procedimiento encargado de suministrar de forma artificial flujos ventilatorios en la vía aérea del paciente, con el objetivo de suplementar de forma parcial o sustituir la función ventilatoria del aparato respiratorio¹.

La ventilación mecánica puede realizarse de dos modos: mediante la generación de un gradiente de presión entre la vía aérea del paciente y el alveolo, determinado por una máquina (ventilación mecánica a presión positiva), o mediante la generación de una presión negativa alrededor del tórax del paciente que condicione un incremento del volumen pulmonar o una disminución de la presión intratorácica, y, por tanto, un flujo aéreo entre la vía aérea del paciente y el alveolo (ventilación con presión negativa)².

Para su uso, precisa de un aparato mecánico denominado ventilador, el cual es capaz de generar presión sobre un gas, de forma que aparezca un gradiente de presión entre dos puntos, vía aérea y alveolo pulmonar. En la actualidad, la ventilación mecánica queda restringida a la modalidad con presión positiva, quedando relegada la ventilación a presión negativa a centros especializados^{3,4}.

Los principales objetivos de la VM son⁵:

- Mantener un adecuado intercambio gaseoso, proporcionando una ventilación alveolar adecuada y mejorando la oxigenación arterial.
- Disminuir el trabajo respiratorio del paciente para reducir el consumo de oxígeno de los tejidos.

Sus principales indicaciones se engloban en dos grandes grupos: pacientes con insuficiencia respiratoria de origen pulmonar, en los que se ve afectada la ventilación y/o el intercambio gaseoso, y pacientes que precisan apoyo ventilatorio por patologías no relacionadas con el sistema respiratorio, como situaciones de shock o coma. La VM en sí misma no es una medida terapéutica,

sino de soporte temporal mientras se corrige la lesión estructural o alteración funcional por la cual se indicó³.

La VM posee muchos efectos beneficiosos, como la mejoría del intercambio gaseoso y la reducción del trabajo respiratorio, pero también efectos deletéreos tanto a nivel pulmonar como en el resto de órganos vitales, que son atribuibles, fundamentalmente, a la utilización de presión positiva intratorácica¹. Además, presenta numerosas complicaciones derivadas, sobre todo, de la utilización de una vía aérea artificial, así como complicaciones a nivel pulmonar inducidas por el ventilador, entre las que se encuentran⁶:

- **Barotrauma:** daño pulmonar inducido por presión excesiva en la vía aérea, dando lugar a la presencia de aire extraalveolar.
- **Volutrauma:** producido por sobredistensión alveolar por un volumen corriente elevado.
- **Atelectrauma:** producido por apertura y cierre repetidos de los alveolos (reclutamiento y desreclutamiento) producido por el uso de un bajo volumen circulante, dando lugar a la formación de atelectasias.
- **Biotrauma:** producido por una respuesta inflamatoria pulmonar por liberación de mediadores de inflamación, como citoquinas y factor de necrosis tumoral, que incrementan la formación de edema pulmonar. Además, el paso de estos mediadores a la circulación sistémica produce una cascada inflamatoria a múltiples niveles, pudiendo progresar a fallo multiorgánico⁷.
- **Toxicidad de oxígeno:** producida por empleo de fracciones inspiradas de oxígeno elevadas, que da lugar a la formación de radicales libres y a la formación de atelectasias por reabsorción.

Otras de las múltiples complicaciones asociadas a la VM son aquellas relacionadas con la intubación orotraqueal, complicaciones infecciosas como la neumonía asociada a ventilación mecánica⁸, complicaciones cardiovasculares, como arritmias e hipotensión arterial, problemas neuromusculares como disfunción diafragmática, polineuropatía o miopatía⁹ y trastornos

gastrointestinales, como hemorragia digestiva o disminución de la motilidad intestinal^{1,3}.

La ventilación mecánica se puede dividir en dos tipos:

- **Ventilación mecánica invasiva (VMI):** aquella que requiere aislamiento de la vía aérea del enfermo de forma invasiva, mediante intubación orotraqueal o canulación traqueal, y su conexión a un ventilador. Su uso presenta múltiples complicaciones derivadas de la vía aérea artificial, así como complicaciones pulmonares y extrapulmonares³.
- **Ventilación mecánica no invasiva (VNI):** se define como cualquier forma de soporte ventilatorio administrado sin necesidad de intubación endotraqueal, mediante una interfaz colocada en la superficie facial del paciente y conectada al circuito del ventilador^{10,11}.

La VNI tuvo sus comienzos hace más de 100 años, inicialmente mediante ventilación con presión negativa². A lo largo de los años, este soporte ventilatorio ha sufrido un incremento progresivo en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda de diferentes etiologías, a medida que se ha ido ganando experiencia y han mejorado los diferentes componentes que forman parte del proceso ventilatorio¹².

Una de las claves de la creciente difusión de la VNI y, por tanto, una de sus principales ventajas, es que evita la intubación orotraqueal y con ello, las posibles complicaciones derivadas del uso de la misma y del uso de ventilación mecánica invasiva, como la broncoaspiración, las lesiones laringotraqueales, el deterioro hemodinámico o las arritmias, entre otras¹³. Además, permite que la vía aérea superior esté intacta, preservando sus mecanismos de defensa naturales y, en consecuencia, disminuyendo las complicaciones infecciosas, principalmente la incidencia de neumonía nosocomial¹⁴. Otra de las ventajas de la VNI, es que su uso es más confortable, con mejoría en el bienestar y autonomía del paciente, ya que le permite comunicarse, comer, beber e incluso expectorar, evitando así la necesidad de sedación profunda y las complicaciones

derivadas de esta¹⁵. A pesar de que los pacientes con no invasiva pueden recibir medicación sedante, la dosis y duración son mucho menores que en el caso de la VMI¹⁶.

Además, se ha demostrado en numerosos estudios, que el uso de la VNI reduce los días de estancia en UCI y hospitalización, así como los costes derivados de la misma, y mejora la supervivencia en algunas etiologías de insuficiencia respiratoria aguda, sobre todo en caso de exacerbación de EPOC¹⁷ y edema agudo de pulmón cardiogénico¹⁸.

1.2. ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA

La historia de la ventilación mecánica se remonta a casi unos 500 años atrás, cuando Andreas Vesalius publica en 1543, en uno de los libros más influyentes sobre anatomía humana, "*De humanis corporis fabrica*", un experimento en el cual conectó la tráquea de un animal vivo a un sistema de fuelles logrando ventilarlo y mantenerlo con vida durante un tiempo, siendo este el primer intento de ventilación con presión positiva. Casi simultáneamente, Paracelso entre los años 1493 y 1541, realizó numerosos experimentos al reanimar a un paciente colocándole un tubo en la boca e insuflándole aire a través de un fuelle¹⁹.

Posteriormente, se llevaron a cabo numerosos estudios de experimentación y hechos anecdóticos, sin embargo, hasta la segunda mitad del siglo XIX no se llevan a cabo nuevos intentos de suplir artificialmente la función ventilatoria. Es en esta época donde surgen los primeros ventiladores mecánicos, funcionando la mayoría con presión negativa²⁰.

El primero de ellos fue creado en 1832 por el médico escocés John Dalziel, como una caja hermética en la que se colocaba al paciente en el interior asomando únicamente la cabeza y ejerciéndose presión negativa desde el exterior. Años después, en 1864, Alfred Jones patenta el primer ventilador tipo tanque, con un diseño similar al de Dalziel. Tras años de esfuerzo en el desarrollo

de ventiladores con presión negativa, en 1907 es patentado por Heinrich Dräger, un dispositivo de ventilación con presión positiva conocido como “*pulmotor*”, que utilizaba un cilindro de oxígeno como fuente de energía y administraba el flujo aéreo al paciente a través de una mascarilla nasobucal²¹.

En 1928, Philip Drinker crea el famoso “pulmón de acero”, que consistía en un cilindro de acero en el que se introducía al paciente, quedando fuera la cabeza. En su interior se aplicaban, sobre el cuerpo del paciente, presiones negativas con el objetivo de ayudar al esfuerzo ventilatorio y mejorar la fatiga de los músculos respiratorios. Unos años más tarde, en 1931 surge una versión mejorada del pulmón de acero de la mano de John Emerson. Estos dispositivos se convirtieron en el pilar fundamental del tratamiento de la insuficiencia respiratoria, durante la epidemia de poliomielitis en Europa y Estados Unidos en la década de los años 30 y 40 del siglo pasado²².

Sin embargo, la ventilación con presión negativa sufrió un cambio importante durante la gran epidemia de poliomielitis de Copenhague en 1952. El profesor Lassen, trató a los pacientes afectados mediante la utilización de respiración artificial manual a través de traqueostomía conectada a una bolsa que ejercía presión positiva. Los resultados fueron espectaculares, con una reducción de la mortalidad de los pacientes con polio bulbar de un 87% en los tratados con el pulmón de acero, a un 25% a los tratados con traqueostomía y ventilación manual, marcando un gran cambio en la historia de la ventilación mecánica²³.

Tras el éxito de este tipo de ventilación con presión positiva, su uso se extendió a Norteamérica y el resto de Europa, haciendo casi olvidar al pulmón de acero hasta su práctica desaparición en la década de 1960. Este hecho constituyó lo que se podría denominar como el nacimiento de las unidades de cuidados intensivos (UCI) y respiratorios, así como de la ventilación mecánica moderna²⁰. De esta forma, en la segunda mitad del siglo XX, fueron apareciendo un gran número de ventiladores de presión positiva y se estableció la ventilación con presión positiva intermitente (IPPV) como una práctica de ventilación estándar. Con la difusión de los ventiladores, cada vez eran más las patologías

que se podían beneficiar de su uso, así como más las UCI que se incorporaban en los distintos hospitales y países²⁴.

Posteriormente, a partir de los años setenta del siglo pasado se generalizan las UCI en la mayoría de hospitales, así como la creación de nuevos modos ventilatorios, como la ventilación mecánica intermitente (IMV), ventilación mecánica sincronizada intermitente (SIMV), etc. que fueron incorporándose a los nuevos ventiladores. Durante esta década, además, se genera el concepto de presión positiva al final de la espiración (PEEP). La aplicación de la misma mejora el número de alveolos funcionantes reclutados durante el proceso ventilatorio, mejorando de esta la forma la hipoxemia arterial y, por tanto, la oxigenación tisular²⁵. También, en los últimos años se generaliza la utilización de la ventilación mecánica “protectora” como estándar de tratamiento de los pacientes afectos de insuficiencia respiratoria aguda. Este término define la utilización de volúmenes corrientes bajos, así como la limitación de la presión plateau, el cual ha mostrado una disminución de la mortalidad en los pacientes ventilados mecánicamente²⁶. En los siguientes años, gracias a la informática y a las nuevas tecnologías, comienzan a fabricarse los ventiladores que funcionarían con un microprocesador, accediendo a través de los mandos del respirador y permitiendo múltiples modos ventilatorios^{24,27}.

1.3. ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA VENTILACIÓN NO INVASIVA

Los primeros indicios de la historia de la VNI se superponen a los de la ventilación mecánica invasiva, con la creación del pulmón de acero por Drinker y Shaw, y posteriormente con la utilización de ventiladores con presión positiva a través de traqueostomía durante la pandemia de poliomielitis de Copenhague en 1952²⁸.

A partir de esta fecha, que supuso un cambio drástico en la historia de la ventilación mecánica, la aplicación no invasiva de presión positiva de manera intermitente, inicialmente se limitaba a la dispensación de medicación mediante aerosoles²⁷. Sin embargo, a partir de la década de los años 80 del siglo pasado, comienza a aparecer el interés por la VNI, fundamentalmente en el campo del

paciente ventilado en domicilio, para el tratamiento del síndrome de apnea obstructiva del sueño²⁹. También a nivel domiciliario, Delaubier y Rideau en 1987, introducen este tipo de ventilación en pacientes con distrofias musculares, demostrando que era posible suministrar ventilación mecánica de forma eficaz, cómoda y bien tolerada en estos enfermos, favoreciendo en los siguientes años, el crecimiento de la VNI³⁰.

Posteriormente, el uso de la VNI fue extendiéndose rápidamente como tratamiento de elección de cada vez más enfermedades respiratorias, entre las que se encontraban enfermedades neuromusculares, síndrome de apnea del sueño, defectos de la caja torácica y secuelas de tuberculosis. Con todo ello, la década de los 90 del siglo XX fue considerada como la década de la VNI, con la publicación de numerosos trabajos sobre el uso de esta terapia, fundamentalmente en la insuficiencia respiratoria crónica^{31,32}.

En el año 1992, Respironics introduce en el mercado el modo doble nivel de presión ideado para pacientes con SAHS que no toleraban presiones altas en modo CPAP, convirtiéndose en una nueva modalidad ventilatoria en el campo de la VNI³³.

En años posteriores, se demostró mediante ensayos clínicos bien diseñados, la eficacia de la administración de presión positiva intratorácica en dos patologías respiratorias muy prevalentes, la exacerbación aguda del paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)³⁴ y edema agudo de pulmón cardiogénico³⁵. Estas dos patologías son consideradas en la actualidad las indicaciones principales de la VNI^{17,18}, aunque su uso se ha extendido a prácticamente toda la patología cardiopulmonar que puede cursar con fracaso respiratorio, en muchas ocasiones sin una clara evidencia científica que recomiende su uso¹¹.

1.4. EPIDEMIOLOGÍA DEL USO DE LA VENTILACIÓN NO INVASIVA

La utilización de la VNI para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda ha sufrido un incremento progresivo a medida que se ha ido ganando experiencia en su uso, además de la disponibilidad de suficiente evidencia científica que avalara su utilización. Numerosos estudios demuestran estos hechos, así Chandra y cols analizan el tipo de soporte respiratorio utilizado en pacientes con exacerbación aguda de EPOC del registro Nationwide Inpatient Sample of the Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP-NIS), que engloba todos los ingresos de aproximadamente el 20% de los hospitales de Estados Unidos. En este estudio se objetiva un aumento progresivo del uso de la VNI desde el año 1998 hasta el 2008³⁶.

Del mismo modo, Walkey y Soylemez realizan un estudio retrospectivo de las hospitalizaciones durante los años 2000 y 2009 del registro Nationwide Inpatient Sample (NIS), analizando 2.380.632 pacientes ingresados en estos dos años para comparar las tendencias de utilización de la VNI. La tasa de pacientes con EPOC que reciben VNI aumenta de 8,6 a 39 casos por cada 100.000 habitantes y de 6 a 39 casos por 100.000 habitantes en otras patologías. El porcentaje de pacientes con EPOC que recibe VNI aumenta del 3,5% en el año 2000 al 12,3% en el 2009, y en pacientes con otra enfermedad respiratoria, sin EPOC, aumenta del 1,2% al 6%, respectivamente³⁷.

En nuestro país, se realizó un estudio en el que se analizaron del conjunto mínimo básico de datos, todos los pacientes ingresados por exacerbación de EPOC del año 2006 al 2010, así como el tipo de soporte ventilatorio utilizado. El estudio muestra una menor tasa de ingreso de los pacientes EPOC, un aumento del uso de la VNI, del 2,1% en 2006 al 5,3% en 2010 y una disminución del uso de ventilación mecánica invasiva, del 0,8% en 2006 al 0,6% en 2010³⁸.

Otro estudio multicéntrico más reciente es el de Demoule y cols, en el que analizan tres cohortes prospectivas de 1997, 2002 y 2011 en países francófonos. En este estudio se observa un aumento progresivo en el uso de la VNI,

incrementándose del 15% en 1997 al 24% en 2011, observando además un menor porcentaje de fracaso de la VNI y una menor mortalidad en UCI³⁹.

También en UCI, se ha publicado recientemente un estudio multicéntrico español, donde se analizan los pacientes en VM ingresados en los años 1998, 2004, 2010 y 2016. En este estudio, el porcentaje de pacientes ventilados de forma no invasiva fue del 4%, 18%, 21% y 17%, respectivamente. La etiología del fracaso respiratorio muestra modificaciones en el uso de la VNI a lo largo de los años. Del total de pacientes con VNI como primer soporte ventilatorio, los afectos de EPOC disminuyen del 43% en 1998 al 16% en el 2016, los que presentan edema agudo de pulmón cardiogénico del 9% al 30%, los pacientes con SDRA del 11% al 6%, mientras que la neumonía se mantiene estable alrededor del 22%⁴⁰. En estos estudios se observa que, en los últimos años, se ha producido un incremento en el uso de la VNI, tanto en las patologías con mayor evidencia científica para su uso como en aquellas con menor evidencia⁴¹.

1.5. COMPONENTES DE LA VENTILACIÓN NO INVASIVA

Los componentes fundamentales de la VNI son el ventilador que suministra la mezcla de gases, la interfaz que permite la conexión del aparato mecánico a la vía aérea del paciente y los modos ventilatorios que son la forma de administrar el flujo aéreo al paciente⁴².

1.5.1. VENTILADORES

La característica fundamental de la VNI es la capacidad de administrar un flujo aéreo al paciente en presencia de fugas aéreas a través de la interfaz. Los ventiladores que se utilizan en VNI deben de tener la capacidad de compensar las fugas intencionadas (a través de la válvula exhalatoria) y las no intencionadas (las que se producen a través de la interfaz) para una adecuada ventilación del paciente⁴².

La elección del ventilador en el momento de inicio del tratamiento con VNI en un paciente con insuficiencia respiratoria aguda, puede ser esencial para el éxito de la técnica, ya que se relaciona con la tolerancia, así como con una adecuada compensación de las fugas⁴³. Los objetivos durante el uso de la VNI son alcanzados de una forma más sencilla si el facultativo conoce las características del ventilador a utilizar, como son la sensibilidad del trigger, el sistema de ciclado, la monitorización y las alarmas o el sistema de aporte de oxígeno⁴⁴.

Aunque casi todos los ventiladores podrían ser aptos para la aplicación de VNI, el ventilador ideal sería aquel que presenta las siguientes características⁴³:

- Capacidad para compensar adecuadamente las fugas aéreas.
- Visualización de las curvas de flujo, presión y volumen de forma continua para una mejor monitorización de la sincronía paciente-ventilador.
- Circuito de doble rama, inspiratoria y espiratoria, para evitar la reinhalación de aire espirado.
- Aporte de oxígeno integrado en el ventilador que permita ajustar la fracción inspiratoria de oxígeno.
- Ajustar la sensibilidad del trigger inspiratorio y espiratorio, así como del ciclado, que permita un adecuado manejo de la asincronía paciente-ventilador.

Los ventiladores pueden dividirse en cuatro tipos^{42,45}:

- **Ventiladores domiciliarios.** Se trata de los primeros ventiladores utilizados para administrar VNI y que, actualmente, siguen jugando un papel importante en la ventilación domiciliar de los pacientes con enfermedad crónica estable. Según el modelo de ventilador, pueden tener una o dos tubuladuras y funcionar en modo de presión o volumen. Su principal inconveniente es que tienen una compensación deficiente de las fugas aéreas.

- **Ventiladores con doble nivel de presión.** Son aquellos capaces de aportar ventilación con dos niveles de presión: una presión inspiratoria (IPAP) y otra presión espiratoria (EPAP). Suelen tener una única tubuladura y funcionar en presencia de fugas aéreas, ya que no son un sistema cerrado, siendo capaces de compensarlas de forma óptima a través de la mascarilla utilizada. El nivel de fugas totales que puede soportar cada ventilador no es claramente conocido, pero unas fugas significativas dan lugar a un mal funcionamiento del ventilador, con un trigger y ciclado inapropiados, comprometiendo la eficacia de la ventilación, por lo que un nivel de fugas que provoque asincronía paciente – ventilador debe considerarse inaceptable. Estos ventiladores tienen un puerto exhalatorio en la tubuladura, en la porción más proximal al paciente o en la misma interfaz, con el objetivo de disminuir la reinhalación de CO₂. Los nuevos modelos de este tipo de ventiladores han conseguido subsanar las desventajas de los iniciales, con una mejora constante de la monitorización de los parámetros respiratorios, como el volumen tidal, así como la capacidad para compensar las fugas aéreas a través de algoritmos específicos del ventilador incluidos en el software. Los ventiladores de VNI están constituidos por una turbina interna que genera un flujo de aire muy superior al aportado por la mayoría de los ventiladores convencionales.
- **Ventiladores convencionales de cuidados críticos.** Son aquellos utilizados en las unidades de cuidados intensivos y quirófanos para aportar ventilación mecánica a través de un tubo endotraqueal. Están formados por dos tubuladuras, una inspiratoria que conduce el flujo aéreo desde el ventilador al paciente, y una espiratoria desde el paciente al ambiente, con un menor riesgo de reinhalación. En los últimos años, muchos modelos han incorporado módulos que permiten VNI.
- **Ventiladores híbridos.** Son aquellos que combinan prestaciones de los dos tipos anteriores. Tienen disponibilidad de modos ventilatorios de volumen y de presión, circuitos de doble rama, módulos de alarma y sistemas de monitorización, batería interna y posibilidad de ajuste de múltiples parámetros inspiratorios y espiratorios.

Las últimas recomendaciones sobre el tipo de ventilador a utilizar para aportar VNI favorecen el uso de ventiladores con doble nivel de presión en presencia de fugas. Pero, a pesar de esto, no existen estudios que hayan demostrado mayor eficacia a la hora de evitar la intubación y mejorar el pronóstico, ni en el paciente agudo ni crónico, con el uso de ventiladores presumétricos⁴².

Características de los ventiladores

A medida que ha ido evolucionando la evidencia sobre el uso de la VNI en prácticamente toda la patología cardiopulmonar, también lo ha hecho la tecnología de los ventiladores. Por ello, para una adecuada utilización de la VNI, es preciso conocer las características tecnológicas del propio ventilador, entre las que se encuentran^{42,46}:

- **Aporte de oxígeno.** Los ventiladores de primera generación controlados por presión no tenían módulo de oxígeno, por lo que su aporte debía ser de forma externa mediante una fuente de oxígeno de baja presión conectada a la tubuladura o directamente a la interfaz, que generaba una dificultad a la hora de calcular la fracción inspiratoria de oxígeno⁴⁷. En la actualidad, los ventiladores más avanzados tienen la posibilidad de conectarse a una fuente de oxígeno de alta presión, que permite controlar la fracción inspirada de oxígeno aportada al paciente⁴⁸.
- **Trigger inspiratorio.** El trigger o sensibilidad se define como la variable que marca el comienzo de una inspiración, y según si es de flujo o de presión, el ventilador es capaz de detectar cambios en la presión o en el flujo realizados por los esfuerzos inspiratorios del paciente y suministrar el flujo de gas⁴⁹. La adecuada interacción entre el paciente y ventilador está relacionada con la capacidad del ventilador de detectar el mínimo esfuerzo del paciente tan rápido como sea posible y en terminar el aporte ventilatorio al inicio de la espiración. En la mayoría de los ventiladores de VNI, el trigger es automático y suele ser de flujo, que tiene una respuesta

más rápida que los triggers de presión, precisando menos esfuerzo inspiratorio. Esto es importante, sobre todo, en patologías como la EPOC.

- **Ciclado espiratorio.** Se define como la variable que marca el fin de la inspiración para dar paso a la espiración⁴⁹. En los modos limitados por presión el ciclado es de flujo, y se produce cuando se detecta la caída del flujo inspiratorio a un porcentaje determinado (generalmente del 25%), aunque lo idóneo sería que el ciclado coincidiera con el fin del esfuerzo del paciente, evitando así asincronías con el ventilador⁵⁰. Por el contrario, en los modos limitados por volumen, el ciclado se produce por tiempo, al terminar el tiempo programado para la inspiración de cada ciclo respiratorio.
- **Flujo inspiratorio.** Controla la velocidad con la que el volumen tidal es suministrado al paciente. Los pacientes con EPOC se ventilan mejor con flujos inspiratorios elevados, al contrario que los pacientes con enfermedades neuromusculares. En estos casos, son de utilidad los ventiladores que pueden modificar el tiempo en que se alcanza la presión programada, conocido como pendiente o rampa “rise time”. Cuanto mayor sea la pendiente programada, antes se alcanza el nivel de presión. El ajuste de este tiempo debe realizarse de forma individualizada, ya que tiempos elevados pueden provocar intolerancia, asincronía del paciente y un aumento de las fugas. Además, se debe ajustar según la situación del paciente, ya que la mayoría de los pacientes agudos o crónicos agudizados, que suelen estar taquipneicos y con necesidad de flujos altos, se ventilarán mejor con una rampa elevada (tiempo entre 0,05 y 0,1 segundo).
- **Frecuencia respiratoria de rescate.** La mayoría de los pacientes con insuficiencia respiratoria subsidiarios de VNI, tienen una frecuencia respiratoria elevada y un nivel de consciencia adecuado, por lo que la frecuencia respiratoria la marca el paciente. Aún así, se debe programar una frecuencia respiratoria mínima de rescate para evitar hipoventilación en caso de que el paciente se agote, presente bradipnea, en caso de que

se utilice medicación sedante o cuando presente encefalopatía hipercápnica hipóxica⁵¹.

- **Compensación de fugas aéreas.** La existencia de fugas aéreas supone pérdida de volumen y despresurización del sistema, comprometiendo la eficacia de la ventilación y pudiendo dar lugar a hipoxia y/o hipoventilación. Las fugas durante la VNI ocurren, prácticamente, en todos los pacientes en algún momento del tratamiento. Las fugas pueden ser de dos tipos, intencionadas, que son aquellas que se producen a través de los orificios y las válvulas exhalatorias, y las no intencionadas, producidas por mecanismos relacionados con el paciente, como la anatomía facial o la barba, así como por mecanismos de la propia técnica, como la interfaz o los niveles de presión. Las fugas no intencionadas se relacionan con irritación ocular, aerofagia, sequedad de boca, odinofagia e intolerancia. Aunque un nivel de fugas elevado puede ser perjudicial, aumentar la tensión de la sujeción de la interfaz supone mayor incomodidad para el enfermo y se relaciona con la aparición de úlceras cutáneas. Además, cuando el nivel de fugas es muy elevado se producen problemas ventilatorios, complicaciones, asincronías y, finalmente, el fracaso de la VNI⁵².
- **Monitorización y alarmas.** Los ventiladores modernos disponen de una amplia selección de alarmas y sistemas de monitorización de curvas de flujo, presión y volumen, para una correcta seguridad del paciente y un control de la sincronía con el ventilador, así como para un diagnóstico más exhaustivo del tipo y número de asincronías⁵³. Las alarmas deben ser precisas y simples a la hora de programar, idealmente audibles y visuales, informando cuando se sobrepasan los límites superiores e inferiores⁵⁴.

1.5.2. INTERFACES EN VENTILACIÓN NO INVASIVA

La diferencia fundamental entre la ventilación mecánica invasiva y no invasiva, es que, en esta última, el flujo de aire es entregado a la vía aérea del paciente sin invadirla, a través de una mascarilla u otra interfaz. La función principal de la interfaz es conectar el ventilador con la superficie facial del paciente para facilitar la entrada de aire a presión en la vía aérea superior, intentando crear un sistema hermético para minimizar las fugas aéreas⁵⁵.

Actualmente, existen seis tipos de interfaces diferentes, con una amplia variedad de diseños, tamaño y material. Cada una de ellas, tiene sus ventajas y sus inconvenientes, por lo que es necesario evaluarlas de manera individualizada en función de la anatomía facial del paciente, la tolerancia, la gravedad de la insuficiencia respiratoria y la aparición de complicaciones relacionadas. Además, también existen factores psicológicos asociados al paciente y a su patología, por lo que una explicación detallada de la técnica antes de su inicio, ayuda al paciente a comprender los objetivos de la terapia, mejorando la colaboración y el éxito de la misma⁵⁶.

Una adecuada selección del tipo de interfaz es un aspecto de gran importancia para su correcta aplicación clínica, ya que, en muchas ocasiones, el fracaso del soporte ventilatorio está producido por la intolerancia a la interfaz utilizada⁵⁷. Este fracaso se puede evidenciar en algunos estudios, en los que se demuestra que hasta un 10-15% de los pacientes en los que se aplica VNI, se produce un fracaso de la técnica por problemas con la interfaz a pesar de su optimización⁵⁸.

La interfaz está formada por dos componentes, el dispositivo de fijación y la interfaz propiamente dicha. El sistema de fijación es el que proporciona la estabilidad necesaria de la interfaz sobre la superficie facial del paciente y se ajusta a la interfaz con unos anclajes, como mínimo sobre dos puntos. Hay que tener en cuenta que cuanto mayor es el número de anclajes mayor estabilidad proporciona y menos lesiones cutáneas produce, debido a la distribución de las fuerzas sobre la piel. Este sistema desempeña un papel importante en el éxito

de la técnica, ya que de su correcta utilización depende la adaptación del paciente y el volumen de fugas aéreas. Si el dispositivo de fijación se ajusta al paciente con mucha intensidad puede aumentar la intolerancia y el riesgo de lesiones cutáneas. Por este motivo, se ha creado un detector de la presión que ejerce la interfaz sobre la piel, que es capaz de detectar si se está aplicando presión excesiva⁵⁹.

Existen varios tipos de interfaces, pero en el ámbito del paciente crítico con IRA que precisa la utilización de VNI, las más utilizadas son las mascarillas y el casco tipo "helmet". De estos dos tipos, las mascarillas son las interfaces más utilizadas y están formadas por un cuerpo, que es una estructura de plástico rígido y transparente para poder visualizar las secreciones o vómito si los hubiese. Esta estructura se encuentra almohadillada para adaptarse y sellarse a la superficie cutánea del paciente e impedir la salida de gas y la pérdida de presurización del sistema. Algunos modelos también disponen de puertos exhalatorios para evitar la reinhalación de CO₂ y de puertos accesorios con diferentes utilidades como suplementar oxígeno o administrar helio.

Los tipos de mascarillas disponibles en la actualidad son^{55,60}:

- **Mascarilla nasal.** Son las más utilizadas en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica que van a precisar ventilación domiciliaria a largo plazo, tanto para el modo doble nivel de presión como CPAP. Cubre la nariz, pero no la boca, por lo que no suelen producir claustrofobia y, además, permite al paciente la ingesta, expectorar y comunicarse. Esta mascarilla requiere permeabilidad nasal y el paciente debe mantener la boca cerrada para minimizar las fugas. Otra de sus ventajas es que no generan distensión gástrica y no presentan riesgo de asfixia en caso de malfuncionamiento del ventilador. Entre sus inconvenientes, como se apoya en el puente de la nariz, los pómulos y el labio superior, a menudo causa irritación de la piel y úlceras cutáneas. Además, produce irritación nasal y rinorrea, desaconsejándose su uso en pacientes con dificultad para respirar por la nariz y aquellos con apertura bucal durante el sueño.

- **Mascarilla oronasal.** Esta mascarilla cubre tanto la nariz como la boca, por lo que son de elección cuando existe una respiración predominante bucal, como ocurre en los pacientes con IRA o crónica agudizada para optimizar la entrega del oxígeno⁵⁸. En los últimos años, este tipo de mascarillas han ido presentando mejoras en su estructura y composición, con sellados más confortables, anclajes más rápidos de retirar y válvulas anti-asfixia para evitar las complicaciones derivadas de un fallo del ventilador. Las limitaciones de la técnica son la sensación de claustrofobia, la dificultad para la ingesta, la comunicación, la expectoración, el riesgo de aspiración y reinhalación de CO₂ por presentar mayor espacio muerto. Al igual que la mascarilla nasal, también puede producir lesión cutánea por presión en los puntos de contacto en la frente y puente de la nariz. Existen diseños de estas mascarillas utilizadas para ventilar al paciente de forma no invasiva mientras se realizan procedimientos invasivos, como endoscopias digestivas y bronoscopias^{61,62,63}.
- **Mascarilla facial total.** Esta mascarilla está fabricada con un cuerpo de plástico transparente que cubre la totalidad de la cara del paciente, evitando así las complicaciones de la mascarilla oronasal, fundamentalmente las lesiones cutáneas, debido a que la presión que ejerce se reparte sobre una superficie mayor. Como ventajas, proporciona mayor presurización en la vía aérea con menos fugas y requiere menos colaboración por parte del enfermo. Entre sus inconvenientes se encuentra la presencia de mayor espacio muerto^{64,65}.
- **Casco o helmet.** Es un cilindro transparente de polivinilo libre de látex que encierra la cabeza del paciente y se adhiere a nivel del cuello mediante un anillo rígido inferior y un sistema de ajuste que permite el sellado con ausencia de fugas. El dispositivo posee una serie de accesos para la introducción de sondas, catéteres e incluso para realizar técnicas diagnósticas como endoscopias, sin necesidad de retirarlo completamente. Presenta importantes ventajas en comparación con el resto de mascarillas, como una mejor tolerancia ya que permite al

paciente interaccionar con el entorno y un escaso riesgo de lesiones cutáneas debido a su sistema de fijación. Además, el casco puede ser aplicado, a diferencia del resto de interfaces, en pacientes con lesiones faciales. Entre sus inconvenientes, presenta un nivel de ruido elevado y no es tan efectiva como la mascarilla orofacial para mejorar la hipercapnia⁶⁶. Existen varios modelos y tamaños del casco, así como diferentes sistemas de fijación. El casco se puede utilizar para ventilar a los pacientes tanto en modo de doble nivel de presión como en CPAP, aunque este último es el utilizado por la mayoría de autores para ventilar tanto en las unidades de cuidados intensivos, como en otras unidades hospitalarias y extrahospitalarias. Las patologías que más beneficio han demostrado en la utilización del casco, han sido el edema pulmonar cardiogénico⁶⁷, IRA hipoxémica en postoperatorio abdominal⁶⁸, neumonía adquirida en la comunidad⁶⁹ y SDRA⁷⁰.

Además de estos cuatro tipos, existen otras interfaces utilizadas con menos frecuencia y, sobre todo, para ventilación domiciliaria en caso de insuficiencia respiratoria crónica, aunque pueden usarse en ocasiones para las agudizaciones. Entre ellas se encuentran las olivas nasales, que son dos pequeños tubos que se insertan en las fosas nasales evitando la presión en dorso de la nariz, o las piezas bucales que son usadas en pacientes que requieren ventilación prolongada, fundamentalmente pacientes neuromusculares⁷¹.

La interfaz más utilizada es la mascarilla oronasal, seguida de la total facial, nasal y el casco o helmet. La oronasal y la total facial son las de primera elección en pacientes con IRA, debido a que estos pacientes respiran a través de la boca⁵⁸. La razón de esta elección en las mascarillas suele ser por la comodidad del paciente, el menor número de fugas, así como la familiaridad del personal a la hora de su utilización⁵⁵.

Existen en la literatura científica numerosos estudios, en ocasiones con resultados contradictorios, que evalúan los tipos de interfaces utilizadas para VNI en el tratamiento de diferentes formas de insuficiencia respiratoria. Los estudios

han comparado las diferentes interfaces disponibles a veces en voluntarios sanos y otras veces en patologías respiratorias^{64,65,72,73}.

Recientemente, un metaanálisis realizado por Liu y cols, en el que se incluyen 11 estudios con 621 pacientes, comparan el uso de helmet con otras interfaces para el tratamiento de la IRA de etiología diversa. Se observa una reducción significativa en la intubación, mortalidad y complicaciones con el uso del helmet, sin diferencias en los parámetros gasométricos ni estancia. La disminución de la mortalidad se observó en el grupo de IRA hipoxémica, mientras que el descenso en la intubación se objetivó tanto en la IRA hipoxémica como hipercápnica. También de forma significativa, se observa una disminución de la PaCO₂ en pacientes con IRA hipercápnica tratados con helmet y en modo doble nivel de presión⁷⁴. Pero, aunque todos estos estudios sugieran que el casco o helmet pueda ser una interfaz efectiva para la administración de VNI, antes de su utilización requiere un entrenamiento y conocimientos adecuados de la técnica por parte del personal sanitario, ya que su utilización muestra mayor dificultad que la de las otras interfaces utilizadas en la IRA⁵⁶.

1.5.3. MODOS VENTILATORIOS

En VM, modo ventilatorio es la forma de administrar el flujo de gas hacia la vía aérea al paciente. Existen múltiples modos ventilatorios y la elección de uno u otro depende del objetivo de la ventilación mecánica, de la causa y el tipo de IRA, el tipo de patología pulmonar, así como del patrón ventilatorio del paciente⁷⁵.

En teoría, con la VNI podría emplearse prácticamente cualquier modo ventilatorio. No obstante, la ventilación controlada por presión es la modalidad más extendida, que incluso ha desplazado a los modos volumétricos, utilizados inicialmente en VNI, fundamentalmente por la capacidad para compensar las fugas de los ventiladores y por su mejor tolerancia. En los modos limitados por presión, la variable independiente es la presión, mientras que el volumen

depende de la presión programada y de la mecánica pulmonar (resistencia de la vía aérea y distensibilidad)¹⁵.

Los modos ventilatorios utilizados en VNI son⁷⁶:

Modo CPAP (presión positiva continua sobre la vía aérea). Consiste en un modo ventilatorio espontáneo en el que se aplica una presión positiva continua tanto en inspiración como en espiración. Entre sus efectos, la presión positiva continua aumenta la capacidad residual funcional debido a la apertura de unidades alveolares que estaban colapsadas o menos ventiladas, y previene el colapso de la vía aérea durante la espiración, favoreciendo el reclutamiento alveolar y, por tanto, mejorando la oxigenación. Así mismo, produce disminución del trabajo respiratorio, por un lado, debido a que mejora la distensibilidad del sistema respiratorio por un aumento de la capacidad residual funcional y, por otro lado, por disminuir las resistencias y el esfuerzo inspiratorio al iniciar una respiración espontánea en presencia de presión positiva al final de la espiración (PEEP intrínseca)⁷⁷. En relación a los efectos hemodinámicos, la aplicación de presión positiva intratorácica disminuye el retorno venoso y, por tanto, la precarga del ventrículo derecho y el gasto cardiaco. Sin embargo, en pacientes que presentan insuficiencia cardiaca y congestión pulmonar, la presión positiva disminuye la presión transmural del ventrículo izquierdo y, en consecuencia, disminuye la postcarga y se incrementa el gasto cardiaco⁷⁸. El modo CPAP, aunque esté incluido dentro de los modos ventilatorios, no es un modo de apoyo ventilatorio, por tanto, no mejora la ventilación alveolar. Los sistemas que administran ventilación en modo CPAP tienen que ser capaces de asegurar un flujo de gas suficiente para satisfacer las demandas del paciente, que al menos debe de ser de 60 litros por minuto, ya que suelen ser pacientes con IRA que presentan taquipnea y un volumen tidal elevado. Para su aplicación existen dos sistemas que son⁷⁷:

- **Sistemas de flujo continuo.** Son circuitos que administran un flujo de gas continuo en la vía aérea del paciente, manteniendo una presión constante durante todo el ciclo respiratorio, mediante un sistema conectado a una fuente de oxígeno, por lo que para su administración no

precisan ventilador. Un ejemplo de este tipo de sistema es la CPAP de Boussignac⁷⁹.

- **Sistemas con válvula a demanda.** Precisan de un ventilador que regula el flujo de aire que, en este caso, lo desencadena y mantiene el propio paciente con el esfuerzo inspiratorio. El flujo es entregado al paciente a través de una válvula que libera el flujo necesario para mantener constante la presión programada.

Modo PSV (ventilación con presión de soporte). Esta modalidad ventilatoria es un modo limitado por presión en el que la variable independiente es la presión, mientras que el volumen depende de la presión programada y de la mecánica pulmonar. Para su uso precisa de un ventilador y, a diferencia del modo CPAP, es una verdadera forma de ventilación. Es un modo espontáneo, iniciado por el paciente y en el que se asume que éste es capaz de realizar un esfuerzo inspiratorio. Además, permite al paciente regular su tiempo inspiratorio y espiratorio, el volumen tidal y la frecuencia respiratoria, lo que proporciona mayor confort y menor trabajo respiratorio. El volumen de flujo de aire que llega al sistema respiratorio es la suma del volumen que genera el paciente más la ayuda de la presión de soporte seleccionada, y depende del esfuerzo inspiratorio y de las presiones programadas, por lo que es variable en cada ciclo respiratorio⁸⁰.

Dentro de la modalidad de presión de soporte, se encuentra el modo BiPAP o ventilación con doble nivel de presión positiva en la vía aérea. Es un modo espontáneo en el que se aplica una presión positiva en la vía aérea del paciente a dos niveles, una presión inspiratoria (IPAP) y otra espiratoria (EPAP). La diferencia entre ambas presiones es el soporte de presión, el cual asiste al esfuerzo respiratorio del paciente, generando un volumen mayor con menos esfuerzo⁸¹. Con niveles de IPAP entre 15-20 cmH₂O y de EPAP entre 4-7 cmH₂O se consigue en la mayoría de ocasiones una ventilación adecuada entre 4 y 7 ml/kilo de peso, teniendo en cuenta que presiones más elevadas suelen causar fugas aéreas excesivas, asincronías y disconfort⁷⁶.

Modo PAV (ventilación asistida proporcional). Es un nuevo modo de ventilación en el cual no se programa una presión determinada, sino que el ventilador administra una presión y un volumen de aire proporcionales al esfuerzo inspiratorio que realiza el paciente, ajustándose en cada respiración a la demanda del paciente⁸². Este modo fue creado con el objetivo de optimizar la interacción entre paciente-ventilador con una relación más sincronizada y que mejorara el confort y la tolerancia. A pesar de ser una modalidad nueva, los resultados de su uso en el tratamiento de la IRA son similares a los otros modos de VNI, con las mismas tasas de fracaso⁸³, resultados contradictorios en cuanto a una mejor tolerancia y sin datos concluyentes que hagan recomendarlo sobre otros modos ventilatorios⁸⁴.

Modo NAVA (ventilación asistida ajustada neuronalmente). Es un nuevo modo de ventilación asistido sincronizado y proporcional al esfuerzo del paciente, que usa como señal, tanto para la asistencia como para el ciclado inspiratorio y espiratorio del ventilador, la actividad eléctrica del diafragma (Edi). La Edi representa el impulso ventilatorio central y refleja la duración y la intensidad con que el paciente desea ventilar. Esta actividad es registrada mediante electromiografía transesofágica utilizando una sonda nasogástrica. Durante la NAVA, en inspiración, la presión administrada es proporcional a la Edi y la presurización inspiratoria se detiene cuando la activación neural del diafragma comienza a disminuir tras alcanzar un valor máximo⁸⁵.

En la literatura, los estudios que comparan el modo NAVA con otros modos ventilatorios para el tratamiento de la IRA con el uso de VNI, a pesar de que no son estudios definitivos, han demostrado, sobre todo en comparación con el modo presión de soporte, una mejoría en la interacción y sincronía entre paciente y ventilador⁸⁶⁻⁸⁸.

Modos automatizados adaptables a las demandas del paciente. Dentro de este grupo, se encuentra el modo ASV (ventilación con soporte adaptable) que realiza ajustes ciclo a ciclo del volumen corriente mediante cambios en la presión y la frecuencia respiratoria adaptándolos a cambios en la mecánica respiratoria. Este modo sigue un algoritmo para mantener el patrón ventilatorio

en función del volumen minuto programado, según las características del sistema respiratorio y la frecuencia respiratoria del enfermo⁸⁹. Ha sido utilizada fundamentalmente en la insuficiencia cardiaca crónica, con buenos resultados inicialmente, pero en un ensayo aleatorizado multicéntrico mostró un aumento de mortalidad cuando se utilizaba para el tratamiento del síndrome de apnea central en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica⁹⁰.

1.5.4. ACCESORIOS Y DISPOSITIVOS AUXILIARES DE LA VNI

Sistemas de fijación

Estos dispositivos son los que permiten mantener la interface en la posición correcta en la cara o cuerpo del paciente. Suelen ser diferentes tipos de arneses, de fácil utilización, formados por sistemas de cintas con velcros. El número de fijaciones es variable, entre dos y cinco, teniendo en cuenta que a mayor número de fijaciones más estable es la interface, pero más compleja es su colocación. El sistema debe adecuarse a las características del paciente y de la interface utilizada y debe ser confortable. La tensión del arnés debe ser la adecuada, pero no excesiva, de forma que permita pasar 1-2 dedos entre el arnés y la piel para evitar fugas aéreas elevadas⁹¹.

Batería

Los dispositivos de VNI suelen estar equipados de una fuente de batería interna que facilita la movilización de los pacientes que precisan ser transportados y requieren uso del ventilador de forma continua. Gracias a esta batería, el paciente puede ser movilizadado tanto dentro del propio hospital como fuera del mismo de forma segura, disminuyendo así el riesgo al no tener que suspender el apoyo ventilatorio. Además, existen modelos de ventilador con baterías externas que garantizan un aporte eléctrico prolongado⁴².

Humidificadores

Durante la respiración espontánea, la humidificación del aire es proporcionada por las vías respiratorias superiores, por lo que se recomienda aportar humidificación artificial cuando se evita la misma, como ocurre con la intubación orotraqueal. En el caso de la VNI, el gas inspirado es condicionado por las vías respiratorias superiores, pero también se produce sequedad, tanto por el gas seco como por los flujos de aire elevados, sobre todo, en presencia de fugas de aire, que pueden dar lugar a intolerancia, incumplimiento y fracaso de la técnica⁹². La humidificación artificial se utiliza para prevenir la alteración del epitelio de las vías respiratorias, la hipotermia, broncoespasmo, atelectasia y obstrucción. Además, su utilización ha demostrado que aumenta la adherencia y la tolerancia del paciente a la VNI⁹³.

Existen dos tipos de sistemas de humidificación para acondicionamiento del aire: activos y pasivos. Los humidificadores activos son aquellos que calientan y humedecen el aire activamente haciéndolo pasar por un depósito de agua caliente conectado al ventilador. Los humidificadores pasivos están compuestos por una mezcla de un componente hidrofílico e hidrofóbico y están situados normalmente entre la interfaz y la tubuladura. Este tipo de humidificador humedece el aire de forma pasiva, recogiendo el calor y humedad espirados del paciente y devolviéndolos en la inspiración⁹⁴.

La Asociación Americana de Cuidados Respiratorios recomienda el uso de la humidificación activa sobre la pasiva durante el uso de la VNI, ya que la humidificación activa mejora la ventilación alveolar y la eliminación de CO₂, así como la adherencia y comodidad para el paciente⁹². Sin embargo, en un ensayo aleatorizado y controlado no se observaron beneficios a corto plazo al comparar la humidificación activa con la pasiva en VNI con ventiladores de UCI, con resultados similares en el porcentaje de intubación, estancia y mortalidad⁹⁵.

Filtros

En ventilación mecánica, los filtros son utilizados para prevenir la llegada de partículas al paciente a través de los gases inspirados. Estos filtros, intercalados entre el ventilador y la tubuladura, constituyen una barrera física que reduce la incidencia de infecciones cruzadas en pacientes con ventilación mecánica. El gas espirado de los pacientes críticos sometidos a VM puede contener patógenos que pueden ser transmitidos a otros pacientes. El filtro está compuesto de una estructura externa rígida, que, en su interior, posee una lámina formada por fibras donde se filtran las partículas presentes en el flujo de aire^{48,96}. Los circuitos respiratorios, incluyendo tubuladura, válvula espiratoria y filtro se deben cambiar con cada paciente. En el paciente que recibe VM durante varios días, los estudios no recomiendan cambio de filtro de forma rutinaria, sólo si no funcionan o están sucios. Estos ensayos no muestran diferencias en la tasa de neumonía asociada al ventilador o mortalidad con los cambios frecuentes del filtro^{97,98}.

Terapia aerosolizada

En los pacientes críticos, frecuentemente, es necesario la administración de fármacos inhalados, sobre todo broncodilatadores y corticoides y, en menor medida, otros medicamentos como antibióticos o mucolíticos. La aplicación de fármacos broncodilatadores es un tratamiento básico para el manejo de pacientes con obstrucción del flujo aéreo, como en el caso de crisis de asma y exacerbaciones del paciente EPOC⁹⁹. Estos pacientes, en ocasiones, precisan además del uso de tratamiento farmacológico nebulizado, el inicio de soporte respiratorio con VNI. Durante el uso del soporte ventilatorio, también se puede utilizar la terapia aerosolizada sin necesidad de interrumpirlo, sobre todo en pacientes con hipoxemia o disnea grave¹⁰⁰.

La forma de administración de estos fármacos por vía inhalatoria, puede realizarse de tres formas: con nebulizadores, con inhaladores de cartucho presurizados y con inhaladores de polvo seco^{99,101}.

- **Nebulizadores.** Son dispositivos encargados de convertir suspensiones de fármaco líquido en aerosoles, de tal forma que puedan ser inhaladas y depositadas en la vía aérea del paciente. Existen tres tipos de nebulizadores. Los neumáticos o tipo jet fueron los primeros nebulizadores utilizados para generar aerosoles y los más utilizados en la actualidad. Estos nebulizadores convierten un líquido en pequeñas gotas, mediante un compresor de aire o un suministro de gas presurizado (oxígeno) que actúa como fuente de energía. Los nebulizadores ultrasónicos utilizan un cristal piezoeléctrico para convertir la energía eléctrica en ondas ultrasónicas de alta frecuencia que pasan a través de la solución generando un aerosol en su superficie. Y, por último, los nebulizadores de malla, formados por una fina membrana o malla con orificios microscópicos a través de los cuales, mediante una energía eléctrica y vibración de la malla, pueden nebulizar suspensiones y soluciones.
- **Inhaladores de cartucho presurizado.** Son dispositivos cuyo funcionamiento se basa en la producción de aerosolización utilizando un gas a alta presión como propelente del fármaco. Son de pequeño tamaño y fáciles de utilizar, diseñados para entregar con cada pulsación una dosis fija de fármaco. Para su uso en VM es necesario un adaptador especial que se coloca en el circuito de ventilación.
- **Inhaladores de polvo seco.** Son dispositivos en el que el propio flujo inspiratorio generado por el paciente es el que provoca fragmentación de las partículas del fármaco en polvo.

Para la administración de fármacos inhalados en pacientes que reciben VM, tanto invasiva como no invasiva, están disponibles los nebulizadores y los inhaladores presurizados. Los inhaladores de polvo seco son ineficaces en VM porque la humidificación del circuito impide la formación de aerosoles¹⁰². Los efectos terapéuticos de ambos tipos de dispositivos son similares en pacientes

ventilados mecánicamente¹⁰³. Por tanto, aunque la elección del método más adecuado aún no está bien definida, en VMI se prefiere el uso de inhalador presurizado debido a los problemas asociados con el uso de nebulizadores, como contaminación del circuito, variación de los parámetros ventilatorios, etc. Además, con el uso del inhalador presurizado no es necesario desconectar el circuito del ventilador, reduciendo así el riesgo de neumonía asociada al ventilador o pérdida de la PEEP en pacientes con SDRA¹⁰⁴.

Material de almohadillado

Una de las principales complicaciones de la VNI son las lesiones cutáneas secundarias a las fuerzas de tensión que se producen por la sujeción de la interfaz a la cara del paciente. En la piel, este exceso de presión colapsa la perfusión capilar del tejido subcutáneo dando lugar a isquemia, escaras cutáneas e incluso necrosis cutánea. La prevención de estas lesiones mediante un material de almohadillo adecuado está relacionado con la evolución de la enfermedad, así como con el éxito o fracaso de la VNI. Además, este material también ayuda al ajuste de la mascarilla, minimizando así sus fugas¹⁰⁵.

Desde el inicio de la terapia respiratoria, es importante un almohadillado colocado en aquellas zonas de la cara donde se ejerce más presión, sobre todo en el puente de la nariz, frente y pómulos. Para ello, se han utilizado diferentes apósitos hidrocoloides o incluso aplicación directa de sustancias entre la piel y la mascarilla, como ácidos grasos hiperoxigenados. En un ensayo aleatorizado, la aplicación de estos ácidos grasos mostraron mayor eficacia a la hora de prevenir las úlceras cutáneas comparados con el uso de otros apósitos¹⁰⁶.

Circuitos y válvulas exhalatorias

Los ventiladores de doble nivel de presión están formados por un circuito de rama única, en los que la exhalación del paciente se dirigía a este mismo circuito, el cual tenía un puerto exhalatorio en su porción más proximal, cerca de la interfaz⁴⁸.

El sistema de circuito único predispone a la reinhalación de CO₂ espirado, que se puede evitar utilizando niveles de EPAP por encima de 5 cmH₂O o también, se pueden utilizar otros puertos exhalatorios que se conectan al circuito. Existen varios modelos de estos puertos exhalatorios, pero el más utilizado es la válvula plateau, formada por un diafragma que limita la pérdida de aire en inspiración y lo dirige al exterior en espiración. Un estudio muestra una mayor eliminación de CO₂ con esta válvula en comparación con el puerto exhalatorio habitual¹⁰⁷.

Helioterapia

El helio es un gas inerte, incoloro e inoloro que no posee efectos farmacológicos ni propiedades antiinflamatorias ni broncodilatadoras. Su principal interés como gas terapéutico es su baja densidad con respecto a otros gases, siendo siete veces menor que la densidad del oxígeno. Otra característica para su uso clínico es que el CO₂ difunde en el helio unas cinco veces más rápido que en el aire¹⁰⁸.

El uso del helio como tratamiento médico se basa en los conceptos de flujo laminar y flujo turbulento. El movimiento del gas a través de un tubo, por ejemplo, la vía aérea, está formado por dos patrones básicos de flujo, laminar, turbulento o mezcla de los dos. El flujo laminar se produce a velocidades de flujo más bajas, con corrientes de flujo paralelas a la vía aérea, mientras que el flujo turbulento requiere mayor presión de conducción para lograr un flujo de gas determinado. En el pulmón sano, la mayor parte de las resistencias se producen en las grandes vías respiratorias donde el flujo suele ser turbulento, desde la tráquea hasta el comienzo de los bronquiolos. En patologías con limitación del flujo de aire, como la obstrucción de vía aérea superior o exacerbación de EPOC, se produce un aumento de las resistencias en la vía aérea, una limitación de la ventilación y un aumento del trabajo respiratorio¹⁰⁸. Por tanto, el helio, al tener menor densidad, provoca disminución de la densidad del aire y de la resistencia en las vías respiratorias, disminuyendo el flujo turbulento en las vías respiratorias grandes y mejorando la características de la difusión. Por todo esto, el helio actúa

como un transportador del oxígeno y del CO₂, disminuyendo la resistencia al flujo y, por tanto, el trabajo respiratorio del paciente¹⁰⁹.

Para su uso clínico, se utiliza una mezcla gaseosa que resulta de la sustitución del nitrógeno del aire inspirado por helio, dando como resultado una mezcla de gases de baja densidad formada por oxígeno y helio que se denomina heliox. Para su administración, es necesario asegurar el flujo máximo inspiratorio del paciente, para que no se produzca mezcla del helio con el aire ambiente, ya que produciría disminución de la eficacia del gas. Por este motivo, no es adecuado administrar heliox en cánulas nasales convencionales ni mascarilla venturi, sino más bien, a través de mascarilla reservorio, oxigenoterapia de alto flujo, VNI y VMI¹¹⁰.

Pese a estas ventajas fisiopatológicas, la administración de heliox durante la VNI en pacientes con obstrucción al flujo aéreo, no ha demostrado mejorar la tasa de fracaso del soporte no invasivo¹¹¹.

1.6. MECANISMO DE ACCIÓN DE LA VNI

Al igual que con la VMI, los objetivos de la VNI en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria son favorecer el reclutamiento de unidades alveolares no ventiladas, mejorar la oxigenación y el intercambio gaseoso, y mejorar la mecánica respiratoria, reduciendo así el trabajo respiratorio⁹⁶.

Los efectos fisiológicos de la VNI sobre el sistema respiratorio, así como sus efectos a nivel cardiovascular, han sido objeto de varias revisiones¹¹²⁻¹¹⁴. Estos efectos fisiológicos son similares a los de la ventilación mecánica invasiva, aunque entre ambos tipos de ventilación existen importantes diferencias.

En primer lugar, la VNI presenta como característica fundamental que la ventilación se realiza en presencia de fugas, condicionando, a pesar de los avances en los actuales equipos en la compensación de fugas, que no se puedan alcanzar los volúmenes y presiones que puede aportar la VMI. Las fugas que se

producen, pueden afectar a la sensibilidad del trigger y al ciclado respiratorio, favoreciendo la asincronía entre paciente y ventilador. Además, la VNI al ser administrada mediante una interfaz sin invadir la vía aérea, el flujo de aire entra a través de la orofaringe hacia la tráquea, pero también hacia el esófago. Esto da lugar, pese a un funcionamiento normal del esfínter gastroesofágico, a distensión gástrica por las elevadas presiones que se administran y, en consecuencia, a un aumento del riesgo de broncoaspiración. Otra característica de la VNI, es que el uso de ventiladores de tubuladura única favorece la reinhalación de CO₂ por la mezcla de aire espirado con aire inspirado, sobre todo, en el caso de flujos aéreos bajos¹¹².

En cuanto a los efectos cardiovasculares, el aumento de presiones intrapulmonares durante el ciclo respiratorio, da lugar a una reducción del retorno venoso y, por consiguiente, del gasto cardiaco. La situación de bajo gasto produce un aumento de las resistencias vasculares periféricas, que pueden inducir un aumento de la postcarga del ventrículo izquierdo. Además, el aumento de la presión intratorácica produce un aumento de las resistencias vasculares pulmonares, que puede desencadenar una disfunción del ventrículo derecho. Esta afectación hemodinámica puede afectar al flujo renal, con una reducción del filtrado glomerular, retención de sodio y liberación de hormona antidiurética, que origina descenso del flujo urinario y de la excreción de sodio^{113,115}.

Los principales efectos cardiorrespiratorios de la VNI también se pueden dividir según si la patología respiratoria es aguda o crónica.

En los pacientes con IRA hipoxémica, el objetivo de la VNI es mejorar el intercambio gaseoso a través del aumento del nivel de oxigenación tisular y la disminución del trabajo respiratorio, mejorando el patrón de respiración superficial producido en la insuficiencia respiratoria¹¹⁶. De un modo similar al efecto de la PEEP en VMI, la EPAP en VNI realiza su efecto al reclutar alveolos, mejorando la ventilación/perfusión y el shunt producido por las diferentes patologías en el parénquima pulmonar. La aplicación de presión positiva durante la fase inspiratoria de la ventilación, provoca una mejoría en el trabajo respiratorio y en la función muscular y una disminución del consumo de oxígeno

y de la producción de CO₂. En el caso de los pacientes con IRA secundaria a edema agudo de pulmón, un efecto adicional que se produce con la aplicación de presión positiva, es la disminución del retorno venoso y de la postcarga del ventrículo izquierdo, que favorece la función ventricular y aumenta el gasto cardiaco¹¹⁷.

Los pacientes con patología respiratoria crónica, fundamentalmente los enfermos con EPOC, presentan de base un incremento de la resistencia al flujo aéreo y una incapacidad para la espiración completa antes de la inspiración. Esto da lugar a un incremento de la limitación espiratoria al flujo aéreo y, por tanto, un nivel elevado de hiperinsuflación dinámica que produce una alteración de los diafragmas, repercutiendo en la contractilidad y la resistencia al esfuerzo¹¹⁸. La hiperinsuflación dinámica aumenta el trabajo de los músculos respiratorios y el consumo de oxígeno. Por tanto, durante una exacerbación, los incrementos en la resistencia al flujo aéreo, como los producidos por broncoespasmo o secreciones, así como un aumento de la demanda ventilatoria, en caso de infección o fiebre, en pacientes con estos mecanismos patológicos, producen fatiga muscular y, por consiguiente, taquipnea, hipercapnia y acidosis respiratoria. La frecuencia respiratoria de estos enfermos, aumenta para intentar vencer la carga inspiratoria debido a la auto-PEEP y a la dificultad al paso aéreo del flujo por el incremento de la resistencia en la vía aérea. La auto-PEEP es la presión positiva al final de la espiración generada por la limitación de la salida de aire y producida por la mayor resistencia en la vía aérea de estos pacientes. En estos casos en los que se produce elevación de la PaCO₂, los músculos respiratorios no son capaces de ventilar de forma adecuada para eliminar todo el CO₂ generado. El fundamento de la aplicación de VNI mediante doble nivel de presión, es mejorar el intercambio gaseoso y la ventilación/perfusión, así como la disminución del trabajo respiratorio y evitar la intubación¹¹⁹. El uso de VNI con presión de soporte produce aumento del volumen corriente, disminución del trabajo respiratorio, con un descenso en la actividad diafragmática y se logra una disminución en las resistencias de la vía aérea. Con esto, se reducen los niveles de PaCO₂ y el pH se normaliza. Además, la combinación de EPAP y presión de soporte es capaz de compensar y contrarrestar el efecto perjudicial de la auto-PEEP de estos pacientes¹²⁰.

1.7. EVIDENCIA DEL USO DE LA VNI Y SU UTILIZACIÓN EN EL MUNDO REAL

En la actualidad, la VNI se ha convertido en una terapia de primera línea para pacientes críticos con insuficiencia respiratoria aguda e insuficiencia respiratoria crónica agudizada. Además de estas indicaciones, el soporte respiratorio con VNI es válido para pacientes agudos hospitalizados, así como para terapia domiciliaria crónica y de mantenimiento. Actualmente, las evidencias más fuertes para su utilización han sido las agudizaciones del paciente EPOC¹⁷ y el edema agudo de pulmón de origen cardiogénico¹⁸, aunque también se emplea, a pesar de la ausencia de una fuerte evidencia, en el fracaso respiratorio agudo de etiología diversa^{11,119}.

1.7.1. AGUDIZACIÓN DE LA EPOC

En el marco de esta enfermedad, el objetivo de la aplicación de la VNI es mejorar el intercambio gaseoso, la ventilación/perfusión y reducir el trabajo de los músculos respiratorios¹¹⁹.

Actualmente, se dispone de una fuerte evidencia científica que apoya el uso de la VNI, junto con las medidas terapéuticas convencionales, para la agudización grave del paciente EPOC, recomendándose también en los casos leves y moderados cuando, a pesar del tratamiento médico convencional, el pH persiste en valores entre 7,25 – 7,35 y la PaCO₂ por encima de 45 mmHg. En el caso de pacientes con hipercapnia, pero sin acidosis, no se recomienda el uso de la VNI¹¹.

En este escenario, además, el uso de la VNI ha demostrado reducir la necesidad de intubación orotraqueal, así como la estancia y mortalidad hospitalaria¹⁷.

1.7.2. EDEMA AGUDO DE PULMÓN CARDIOGÉNICO

El uso de VNI en el EAP ha sido estudiada desde finales de los años 80 del siglo pasado con el uso inicial de la presión positiva continua en la vía aérea, siendo en la actualidad uno de los pilares fundamentales del tratamiento de esta patología¹²¹.

La aplicación de presión positiva produce beneficios tanto a nivel del sistema cardiovascular como del sistema respiratorio. En el caso del cardiovascular, produce una disminución del retorno venoso, con la consiguiente disminución de la precarga en ambos ventrículos y aumento del gasto cardiaco. A nivel respiratorio, con la presión positiva se produce reclutamiento de alveolos colapsados por el edema, mejorando la oxigenación y reduciendo el trabajo respiratorio¹²².

En esta enfermedad, son múltiples los estudios que han evaluado la eficacia de la VNI tanto en modo CPAP como modo doble nivel de presión, recogidos en un reciente metaanálisis, mostrando una reducción en la necesidad de intubación, así como en la mortalidad hospitalaria en estos pacientes¹⁸.

1.7.3. AGUDIZACIÓN DE ASMA

El asma es una enfermedad respiratoria caracterizada por la obstrucción reversible al flujo aéreo, que da lugar a un aumento de la resistencia de las vías respiratorias. Durante una agudización asmática, la VNI se utiliza, junto con el tratamiento farmacológico convencional, para disminuir el trabajo de los músculos respiratorios (que se incrementa durante los episodios de broncoconstricción aguda), mejorar la ventilación y evitar la intubación. Aunque los mecanismos patológicos que tienen lugar en las vías respiratorias de estos pacientes tienen algunas similitudes a los enfermos con EPOC, los pacientes con asma presentan obstrucción al flujo e hiperinsuflación dinámica que responde menos a la presión positiva que en los pacientes EPOC¹²³.

En esta enfermedad, es escasa la evidencia que apoya el uso de la VNI durante las agudizaciones¹²⁴, y los resultados que muestran un efecto beneficioso en la intubación, estancia y mortalidad hospitalaria siguen siendo controvertidos^{11,125}.

1.7.4. INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA DE NOVO

Este tipo de fracaso respiratorio hace referencia a la IRA que ocurre en pacientes sin enfermedad respiratoria crónica conocida. La mayoría de estos pacientes tienen IRA hipoxémica secundaria a neumonía o SDRA, definida como la presencia de una frecuencia respiratoria mayor a 30 rpm y una ratio PaO₂/FiO₂ menor o igual a 200 mmHg¹¹.

El objetivo de la aplicación de VNI en esta patología es mejorar la oxigenación, disminuir la disnea y el trabajo respiratorio y evitar la intubación, así como las complicaciones asociadas a la VMI¹²⁶.

Entre las limitaciones de la VNI en la IRA de novo en comparación con la VMI se encuentra, en primer lugar, la falta de eficacia para reducir el trabajo respiratorio, al contrario de lo que ocurre en la IRA hipercápnica. Otro aspecto preocupante es el volumen corriente elevado administrado durante el uso de la VNI, sobre todo cuando se utilizan presiones inspiratorias elevadas, ya que estos pacientes presentan una alta demanda inspiratoria, generando así, volúmenes corrientes elevados que pueden exacerbar la lesión pulmonar. Por todo esto, la capacidad de utilizar ventilación protectora con volúmenes corrientes bajos, puede ser difícil con el uso de la VNI¹¹³. Otra de sus desventajas es la debida a las interrupciones del soporte no invasivo, ya que, debido a los efectos de la pérdida del reclutamiento alveolar, el paciente presenta de nuevo hipoxemia y taquipnea. Según algunos ensayos, esto podría mejorar con el uso de oxigenoterapia de alto flujo en cánulas nasales durante los descansos¹²⁷.

Teniendo en cuenta todos estos aspectos y dada la evidencia demostrada, la actual guía sobre el uso de VNI no puede ofrecer una recomendación sobre el uso de esta terapia en pacientes con IRA de novo¹¹.

1.7.5. INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA POSTOPERATORIA

Tras una cirugía, sobre todo en aquellas próximas al diafragma, se pueden producir efectos deletéreos sobre el sistema respiratorio, que dan lugar a insuficiencia respiratoria secundaria a la técnica anestésica y al dolor postoperatorio, provocando hipoxemia, disminución del volumen pulmonar y atelectasias por disfunción diafragmática¹²⁸.

Debido a ello, se recomienda el uso de la VNI en pacientes con IRA postoperatoria tras la extubación, demostrando numerosos estudios una reducción de la tasa de intubación, infecciones nosocomiales, duración de la estancia, así como morbilidad y mortalidad hospitalaria tras la cirugía abdominal, torácica y cardíaca¹²⁹⁻¹³¹.

1.7.6. INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA POSTEXTUBACIÓN

La IRA postextubación es un problema clínico de especial importancia, ya que a diferencia de los pacientes que son extubados con éxito, los que precisan ser reintubados presentan un peor pronóstico¹³².

En este tipo de IRA, varios estudios han evaluado la utilización de VNI tanto para el tratamiento de la IRA postextubación, como para el uso preventivo de la VNI después de la extubación para evitar la aparición de IRA. En el caso de la IRA postextubación, dos ensayos controlados que compararon el uso de VNI con tratamiento estándar, no encontraron ningún efecto beneficioso de la VNI sobre la reintubación, estancia ni mortalidad en UCI ni hospitalaria^{63,133}. Posteriormente, un metaanálisis de estos dos estudios no encontró ningún beneficio de la VNI en comparación con el tratamiento estándar en relación a tasa de reintubación y mortalidad¹³⁴, por lo que, dados los resultados, la guía

actual del uso de VNI en el paciente agudo no puede ofrecer una recomendación de uso de VNI en la IRA postextubación¹¹. Sin embargo, en el caso de utilización de VNI de forma preventiva tras la extubación, diferentes estudios han mostrado que puede reducir el riesgo de reintubación, duración de la estancia, así como mortalidad en UCI y hospitalaria, fundamentalmente en pacientes EPOC intubados por IRA hipercápnica y en aquellos con factores de alto riesgo de fracaso de la extubación¹³⁵⁻¹³⁷.

1.7.7. INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA EN EL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO

Entre las causas de ingreso en UCI de los pacientes inmunodeprimidos, la IRA es una de las más frecuentes, junto con el shock séptico. La literatura disponible acerca del uso de VNI en la IRA en estos pacientes, recomienda el uso de VNI como terapia de soporte respiratorio de forma temprana en la IRA leve-moderada de etiología diversa^{138,139}.

Diferentes ensayos clínicos han evaluado el papel de las diversas estrategias en el paciente inmunocomprometido con IRA hipoxémica, recopilados en un reciente metaanálisis, donde se demuestra que el uso de la VNI se asoció a una reducción significativa de la intubación en comparación con terapia de oxígeno convencional¹⁴⁰.

1.8. COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LA VNI

La VNI, como cualquier otra terapia de soporte orgánico, presenta múltiples ventajas pero no está exenta de efectos adversos y complicaciones derivadas de su uso¹⁴¹.

La prevalencia e incidencia de las complicaciones en VNI no son bien conocidas, ya que, la mayor parte de la literatura publicada sobre VNI hace escasa mención a las complicaciones derivadas de ella. La importancia de estas complicaciones viene determinada, no sólo por la morbilidad que representan, sino porque, en muchas ocasiones, suelen ser el desencadenante de intolerancia y fracaso de la terapia, repercutiendo en el pronóstico del paciente⁵⁷.

Las complicaciones de la VNI se pueden dividir en tres grupos según el componente del soporte no invasivo que las produzca: complicaciones relacionadas con la interfaz, con el propio ventilador o con el modo ventilatorio utilizado^{141,142}.

1.8.1. COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LA INTERFAZ

Estas complicaciones son las más frecuentes y dependen del tipo de interfaz utilizada. En VNI es fundamental una correcta selección de la interfaz, teniendo en cuenta la forma, el tamaño y las características del sellado, debido a que este tipo de complicaciones suelen ser la causa fundamental de intolerancia a la terapia¹⁴³. Existen múltiples interfaces para la administración de VNI, sin embargo, en el paciente agudo se han utilizado cuatro tipos, la mascarilla nasal, la oronasal, la mascarilla facial total y el casco o "helmet". Las complicaciones suelen relacionarse con la presión que ejerce la interfaz sobre la superficie cutánea de la cara, en el caso de las mascarillas, o en las axilas, en el caso del casco o helmet⁵⁸.

Las complicaciones relacionadas con la interfaz más frecuentes son:

Lesión cutánea. Es la complicación más común y se produce por la presión que ejerce la mascarilla o el arnés sobre la piel. La aparición de este tipo de complicación depende de dos factores, de la presión ejercida por el sistema de fijación y del tiempo de aplicación de la VNI, pudiendo desarrollarse incluso con pocas horas de terapia ventilatoria¹⁴⁴. Las zonas más afectadas son aquellas con predominancia ósea, como el puente de la nariz, la frente y los surcos nasogenianos, fundamentalmente cuando se utiliza la mascarilla orofacial. Sin embargo, cuando se utiliza el helmet pueden aparecer lesiones cutáneas en las axilas por los sistemas de fijación. La prevalencia las lesiones cutáneas es elevada, afectando al 5-30% de los pacientes y con una prevalencia de hasta el 100% si se tienen en cuenta las formas más leves¹⁴². Las lesiones son más frecuentes y se desarrollan de una forma más rápida, con una media de unas 24 horas de uso, con la utilización de la mascarilla oronasal en comparación con la total facial^{145,146}. Además de los sistemas de almohadillado, otro método recomendado para la prevención de estas lesiones es favorecer la desconexión intermitente de la VNI, siempre que el paciente lo tolere, así como alternar diferentes tipos de mascarillas¹⁴⁷. Una vez que la lesión esté desarrollada, el tratamiento se realiza de manera similar a otras úlceras por presión y cambiando a otras interfaces que no apoyen sobre las lesiones, como la total facial y el helmet¹⁴⁸.

Reinhalación de dióxido de carbono. Durante la VNI, el circuito del ventilador y la propia interfaz suponen un aumento del espacio muerto que favorece la reinhalación del propio CO₂ del paciente. Debido a esto, la reinhalación de CO₂ es menor con las mascarillas que con el helmet¹⁴⁹, siendo este, además, menos eficaz en la eliminación de CO₂¹⁵⁰. Según el tipo de mascarilla utilizada se puede ocasionar un mayor o menor volumen de espacio muerto favoreciendo la reinhalación, siendo mayor en la total facial que en la oronasal e incluso variando también dentro de los diferentes tipos de mascarillas oronales. En cuanto al circuito ventilatorio utilizado, los circuitos de rama única, en los que se puede mezclar el aire inspirado con el aire espirado del paciente, también favorecen la reinhalación de CO₂¹⁵¹.

Claustrofobia e intolerancia. Tanto la aplicación de VNI como la propia enfermedad que motiva su uso, generan una situación de estrés y ansiedad para el paciente. En ocasiones, los pacientes pueden expresar claustrofobia, fundamentalmente generada por la mascarilla que les dificulta la respiración y les provoca sensación de asfixia¹⁵². Además, el flujo aéreo y las presiones programadas en el ventilador también generan sensación de malestar. Otro factor añadido a la intolerancia es debido a la presencia de lesiones cutáneas, que generan dificultad en la aplicación de la VNI por el dolor producido por la mascarilla sobre la piel dañada. Este tipo de complicaciones, se producen hasta en el 50% de los pacientes y han sido descritas incluso semanas después de recibir la VNI¹⁵³. Todas estas sensaciones, sumado a la realización de gasometrías arteriales en los pacientes con VNI, generan incomodidad y malestar, provocando intolerancia al soporte respiratorio, y en las formas más graves, intolerancia total y fracaso de la técnica, motivo por el cual son complicaciones de especial importancia⁵⁷. Diferentes estudios han mostrado que entre el 9 y el 25% de los pacientes hipoxémicos que precisan intubación, es debido a intolerancia a la VNI^{57,154}.

Ruido. Es una sensación desagradable que puede aumentar de forma adicional, el malestar que ya sufre el paciente por la propia enfermedad, interrumpiendo el descanso y afectando a la función auditiva. El ruido producido por los diferentes ventiladores y sus alarmas varía mucho de unos a otros, pero el principal elemento relacionado con el ruido en VNI es el uso del helmet, debido al flujo turbulento a través del circuito respiratorio. En el caso de las mascarillas, el ruido está producido, fundamentalmente, por el ventilador⁶⁶.

Asincronía paciente-ventilador. Se define como una condición en la que existe una falta o ausencia de acoplamiento entre los mecanismos neurales del paciente y las respiraciones mecánicas asistidas. Las causas pueden ser, asincronía de la sensibilidad inspiratoria o espiratoria, así como un flujo inapropiado. Esta sincronía es fundamental para conseguir los objetivos y el éxito de la ventilación. Para la correcta sincronización entre paciente y ventilador es necesario que el esfuerzo inspiratorio del paciente genere la inmediata asistencia

ventilatoria, que la provisión de flujo sea la adecuada a la demanda del enfermo y que el cese del esfuerzo inspiratorio corte la insuflación. De lo contrario, se producirá una desadaptación que puede tener consecuencias negativas para la mecánica pulmonar y el intercambio gaseoso, provocando taquipnea, esfuerzos inspiratorios ineficaces, hiperinsuflación dinámica y generación de auto-PEEP¹⁵⁵. Los factores que condicionan esta asincronía se relacionan con el paciente y/o respirador. Dependientes del paciente son la disminución del impulso neuromuscular, el desacoplamiento entre el tiempo inspiratorio y espiratorio neural y del ventilador, aumento de resistencia al flujo aéreo e hiperinsuflación dinámica. Los debidos al ventilador son la rampa o velocidad de aumento de presión, las fugas excesivas, la presión inspiratoria elevada, el ciclado y sensibilidad espiratoria¹⁵⁶. Las asincronías también se han relacionado con la interfaz utilizada, siendo mayor con helmet que con las mascarillas, y con los modos ventilatorios utilizados, con el desarrollo de modos como el PAV o NAVA con la finalidad de reducirlas¹⁵⁷.

1.8.2. COMPLICACIONES RELACIONADAS CON PRESIÓN Y FLUJO AÉREO

Son menos frecuentes que las relacionadas con la interfaz, y en ocasiones, estas complicaciones están relacionadas tanto con la presión y el flujo aéreo, pero también con la propia interfaz. Las más frecuentes son:

Fugas aéreas. Las fugas a través de la interfaz son una característica fundamental de la terapia mediante VNI. Su existencia supone pérdida de volumen y despresurización del sistema, desencadenando hipoventilación, hipoxemia, taquipnea y empeoramiento de la hipercapnia. La aparición de fugas ocurre prácticamente en todos los pacientes en algún momento de la terapia y se deben tanto a mecanismos relacionados con el paciente, como la anatomía facial o la barba, como a mecanismos relacionados con la técnica, como las características de la mascarilla, el nivel de presión aplicado y la colaboración del paciente, entre otros. Durante la terapia, es importante su monitorización, porque, aunque siempre están presentes, no deben ser excesivas, pues están relacionadas con la ineficacia de la técnica. Para evitar esta complicaciones

deben utilizarse ventiladores con una adecuada compensación de fugas, una adecuada elección de la interfaz utilizada, ajuste de la presión ejercida por los sistemas de fijación, así como ajuste de los parámetros ventilatorios utilizados¹⁴².

Congestión nasal, sequedad oronasal e irritación ocular. Son complicaciones causadas, generalmente, por flujos elevados de aire poco humidificado que, al pasar a través de la cavidad oral y nasal afectan e irritan la mucosa de las mismas. Suelen generar malestar y dolor en la cavidad oronasal y zona de los senos paranasales y se relacionan con efectos adversos, sobre todo, la congestión nasal y la sequedad oronasal, ya que producen incremento de la resistencia al flujo aéreo, incremento del trabajo respiratorio e intolerancia a la VNI. Para evitar su aparición, se han utilizado, de una forma similar a la VMI, humidificadores activos y pasivos. Un estudio que compara ambos humidificadores no mostró diferencias en la tasa de intubación, duración de la ventilación, estancia ni mortalidad⁹⁵. La irritación ocular está producida por fugas de aire en la parte superior de la mascarilla y puede provocar desde conjuntivitis hasta úlceras corneales¹⁴².

Complicaciones digestivas. La presión positiva aplicada en VNI se propaga al tubo digestivo, siendo relativamente fácil el paso de aire al estómago, dando lugar a distensión gástrica en el 30-40% de los pacientes. Sin embargo, a pesar de su frecuencia, esta complicación rara vez produce intolerancia al soporte ventilatorio. La insuflación de aire al estómago se ve facilitada con el uso de presiones elevadas, por encima de las presiones del esfínter esofágico superior e inferior, por asincronía paciente-ventilador y por la administración de grandes volúmenes corrientes¹⁴². Esta distensión gástrica puede dar lugar a regurgitación y vómito, pudiendo producir broncoaspiración del contenido gástrico. Además, también puede producir elevación del diafragma y compresión pulmonar, con disminución de la distensibilidad y necesidad de presiones más elevadas, desembocando finalmente, en el fracaso de la VNI¹⁵⁸.

Barotrauma. Es la presencia de aire extraalveolar secundaria a rotura de la pared alveolar por sobredistensión. El aire, tras la rotura alveolar, va disecando la vaina broncovascular hacia el hilio y los tejidos blandos del mediastino, rompe

la pleural parietal y desarrolla neumotórax y otras formas de barotrauma como enfisema subcutáneo o neumomediastino. Es una complicación más frecuente en el caso de la VMI, aunque también está descrita en VNI. Para que ocurra esta complicación es necesario la presencia de varios factores como son la presencia de lesión pulmonar, sobredistensión y presiones elevadas¹⁴¹.

1.8.3. OTRAS COMPLICACIONES

Se han descrito otras múltiples complicaciones relacionadas con la VNI, menos frecuentes que las secundarias a la interfaz y a los flujos ventilatorios, entre las que se encuentran las complicaciones infecciosas, como la neumonía por aspiración y los efectos hemodinámicos.

Neumonía por aspiración. Los vómitos y aspiración en pacientes que reciben VNI suelen ser poco frecuentes (menos del 5% de los casos), pero se trata de una complicación importante ya que supone, en muchos casos, el fracaso de la VNI y, por tanto, la intubación del paciente. En ocasiones, estas aspiraciones pueden desarrollar infección pulmonar nosocomial, aunque menos frecuente que en el caso de la VMI¹⁵⁹. Recientemente, Zhang y cols realizaron un estudio más detallado sobre el desarrollo de neumonía nosocomial en 520 pacientes con VNI durante más de 48 horas, con una prevalencia del 3,1% y una densidad de incidencia de 4,5 casos por 1000 días de VNI. Además, el desarrollo de neumonía fue factor independiente para fracaso de la VNI¹⁶⁰.

La aparición de vómitos y broncoaspiración suele estar relacionada con bajo nivel de conciencia, incluso, durante años, se ha considerado que el deterioro de conciencia grave secundario a insuficiencia respiratoria era un contraindicación para el uso de VNI por el riesgo de aspiración¹⁶¹. Sin embargo, los estudios que analizan el uso de VNI en estos pacientes, recomiendan su utilización de forma cuidadosa en pacientes con encefalopatía hipercápnica debido a la elevadas tasa de éxito y baja incidencia de complicaciones graves^{162,163}.

Complicaciones hemodinámicas. La aplicación de presión positiva en la vía aérea supone efectos deletéreos a nivel hemodinámico por el aumento de la presión intratorácica, ya que da lugar a reducción del retorno venoso y del llenado ventricular¹⁶⁴. A diferencia de la VMI, la aplicación de presión positiva de forma no invasiva es mejor tolerada y produce menos alteraciones hemodinámicas, debido a las presiones administradas más bajas. El uso de VNI, puede desencadenar hipotensión arterial y disminución del gasto cardiaco, sobre todo, en caso de hipovolemia o enfermedad cardiaca subyacente¹⁶⁵. En determinadas ocasiones, como en el caso de insuficiencia cardiaca aguda, con ventrículos insuficientes y precarga elevada, los efectos hemodinámicos pueden ser beneficiosos debido a que disminuye la precarga, aumenta la contractilidad y disminuye la postcarga aumentando la fracción de eyección y el gasto cardiaco¹⁶⁶.

1.9. FRACASO DE LA VNI Y RETRASO DE LA INTUBACIÓN

El fracaso de la VNI se define como la necesidad de intubación orotraqueal o muerte en UCI en aquellos pacientes con soporte ventilatorio no invasivo por IRA de cualquier etiología. Su frecuencia depende de numerosos factores, y aún en las indicaciones con elevado grado de recomendación para su utilización, la tasa de fracaso es muy variable, oscilando entre el 5% y el 60% de los pacientes ventilados, dependiendo de la etiología del fracaso respiratorio¹⁶⁷.

Según el momento en el que se produzca el fracaso de la VNI, podemos distinguir tres periodos¹⁶⁸:

- **Fracaso inmediato.** Es aquel que tiene lugar en la primera hora desde el inicio de la VNI. Suele producirse por incapacidad para eliminar las secreciones, encefalopatía hipercápnica, intolerancia a la terapia, agitación y asincronía paciente-ventilador.

- **Fracaso temprano.** Está comprendido entre una y 48 horas tras el inicio de la VNI y es el más frecuente, ya que casi el 65% de los fracasos se producen en este intervalo. Suele ser debido, fundamentalmente, a la incapacidad para corregir el intercambio gaseoso y a la persistencia de taquipnea.
- **Fracaso tardío.** Es el que ocurre 48 horas después del inicio de la VNI tras una respuesta inicial favorable a la VNI. Este tipo de fracaso ha sido estudiado principalmente en pacientes con IRA hipercápnica, y en un estudio, este fracaso tardío se relacionó con limitación funcional del paciente previa al ingreso, presencia de hiperglucemia y un pH más bajo al ingreso¹⁶⁷.

Los predictores de fracaso de la VNI han sido objeto de numerosas revisiones, debido a que su conocimiento es fundamental para establecer que factores determinan el fracaso de este soporte respiratorio y no retrasar la intubación en aquellos pacientes que lo presentan y donde no se consigue una mejoría clínica y del intercambio gaseoso con la terapia¹⁶⁹.

La intubación orotraqueal e inicio de VMI puede estar motivada por diferentes causas, siendo la más frecuente la no mejoría o empeoramiento de la IRA y otras causas como la inestabilidad hemodinámica, la aparición de complicaciones de la VNI o mal manejo de secreciones¹⁷⁰.

A pesar de que los criterios para la intubación han sido claramente definidos en diversos estudios^{34,126,154}, el momento para considerar que la VNI ha fracasado, debiéndose interrumpir e intubar al paciente debe individualizarse. Para ello, es necesario tener en cuenta numerosos factores como la gravedad del fracaso respiratorio, la posibilidad de un destete difícil de la VMI, el riesgo de complicaciones infecciosas relacionadas con la intubación, así como las expectativas del paciente. Por todos estos factores, en ocasiones se puede producir un retraso en la intubación que puede tener efectos perjudiciales para el paciente, como favorecer la parada cardiorrespiratoria, disfunción multiorgánica grave y finalmente la muerte del paciente^{119,171}.

Esta relación entre el retraso en la intubación y el incremento de la mortalidad se ha evidenciado en diferentes patologías, como neumonía adquirida en la comunidad¹⁷², IRA hipoxémica¹⁷³, insuficiencia respiratoria postextubación⁶³, incluso en el fracaso respiratorio de los pacientes con EPOC¹⁷⁴. Sin embargo, no todos los estudios muestran estos hallazgos¹⁷⁵⁻¹⁷⁷, por lo que esta relación no está lo suficientemente aclarada.

1.10. RELACIÓN ENTRE FRACASO Y MOMENTO DE LA INTUBACIÓN CON LA EVOLUCIÓN CLÍNICA

En el curso de cualquier enfermedad es fundamental un diagnóstico precoz de la misma, debido a que, condicionaría el inicio temprano del tratamiento óptimo de dicha patología. Esta premisa se puede aplicar con más motivo al paciente crítico, en el que los retrasos en el diagnóstico o tratamiento, dan lugar a que no se elimine la causa desencadenante del proceso, y en consecuencia, a la persistencia de los procesos fisiopatológicos, disfunción orgánica múltiple y finalmente al fallecimiento del paciente^{178,179}.

Entre las complicaciones de la VNI, aunque realmente no es una complicación como tal, se ha especulado el retraso de la intubación en aquellos pacientes en los cuales, la VNI no consigue el objetivo de una mejoría evidente de la clínica, así como de los parámetros de intercambio gaseoso y mecánica pulmonar¹⁴¹.

La relación entre un retraso del establecimiento de un tratamiento definitivo mediante intubación endotraqueal y ventilación mecánica, y un peor pronóstico, se ha sustentado en la evidencia aportada por diferentes estudios de la literatura científica, los cuales pueden dividirse en varios grupos dependiendo de como se establezca la posible relación entre el retraso en la intubación y la evolución del paciente.

1.10.1. ESTUDIOS QUE EVIDENCIAN UNA RELACIÓN ENTRE MORTALIDAD Y FRACASO DE LA VNI

Uno de los hallazgos que pueden argumentarse de la presencia de una relación entre el retraso de la intubación al fracasar la VNI, se basa en la elevada mortalidad que muestran algunos estudios en los pacientes con fracaso de este soporte no invasivo. Sin embargo, no todos los estudios muestran estas conclusiones, por lo que este punto sigue siendo controvertido.

Estudios que muestran una elevada mortalidad en pacientes con fracaso de la VNI

La relación entre fracaso de la VNI y aumento de la mortalidad ha sido mostrada en diversos estudios, entre los que destacan:

- **Guérin et al**¹⁸⁰ analizan de forma prospectiva, durante un periodo de 2 años, 320 pacientes ingresados en UCI y que recibieron ventilación mecánica, ya sea invasiva o no invasiva, durante al menos 24 horas. El objetivo del estudio era evaluar la asociación entre ventilación mecánica y neumonía asociada a ventilación. Según el soporte ventilatorio recibido los pacientes se dividieron en cuatro grupos: 199 pacientes (62%) fueron intubados y recibieron VMI, 60 pacientes (18,8%) recibieron VNI, 38 pacientes (11,9%) VNI y luego intubación debido al fracaso del soporte no invasivo, y 23 pacientes (7,2%) inicialmente intubados y posteriormente VNI postextubación. El fracaso de la VNI, en el grupo de VNI de primera línea fue del 38,7%. La mortalidad en UCI fue del 26,6% (85 pacientes). Por grupos, la mortalidad en UCI fue del 47% en el grupo de fracaso VNI y del 11,7% en el grupo de VMI ($p < 0,001$). Los pacientes con fracaso de la VNI tienen una probabilidad de muerte más elevada que los que se intuban directamente. Sin embargo, las características de los pacientes eran muy diferentes entre los dos grupos, fundamentalmente en el nivel de gravedad, antecedentes de EPOC e inmunodepresión.
- **Antonelli et al**⁵⁷, analizan en un estudio prospectivo multicéntrico internacional durante un periodo de dos años, 354 pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica de etiología diversa,

ingresados en ocho unidades de cuidados intensivos y que recibieron tratamiento con ventilación no invasiva. En el estudio existen criterios de intubación bien definidos. El porcentaje de fracaso de la VNI fue del 30% (108 pacientes). Según el tiempo hasta la intubación, cuatro pacientes fueron intubados entre las 0 y 6 horas desde el inicio de la VNI, cuatro entre las 7 y 12 horas, 25 entre las 13 y 24 horas, 40 entre las 25 y 48 horas, 15 entre las 49 y 72 horas y 20 pacientes a partir de las 72 horas. La mortalidad en UCI fue del 59,3% (64 pacientes) en el grupo de fracaso de la VNI y del 5,3% (13 pacientes) en el grupo de éxito ($p < 0,001$). La mortalidad hospitalaria fue del 64% (69 pacientes) en el grupo de fracaso y del 8,1% (20 pacientes) en el grupo de éxito ($p < 0,001$). El análisis de regresión logística mostró que los pacientes que requerían intubación, tenían mayor riesgo de mortalidad (OR 27,7, IC-95% 13,4 – 57,4), mayor probabilidad de desarrollar complicaciones (OR 17,4, IC-95% 9,5 – 31,6) y mayor riesgo de estancia en UCI durante más de 7 días (OR 3,9, IC-95% 2,4 – 6,5). Los autores concluyen que la VNI puede evitar la intubación hasta en el 70% de los pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica, pero en presencia de determinados factores de riesgo al inicio de la VNI, la probabilidad de fracaso es mayor, con una mayor estancia en UCI y una mortalidad muy elevada, por encima de la esperada.

- **Azoulay et al**¹⁸¹, analizan de forma prospectiva durante 5 años, 203 pacientes con cáncer que ingresan en UCI por insuficiencia respiratoria aguda. El soporte respiratorio que recibieron fue: 55 pacientes (27%) oxígeno convencional, 34 (16,8%) únicamente ventilación no invasiva, 45 (22,2%) inicialmente VNI seguida de VMI (fracaso VNI) y 69 pacientes (34%) directamente VMI. La mortalidad hospitalaria en el grupo de oxígeno convencional fue del 9%, 14,7% en el grupo de pacientes con VNI como única terapia de soporte, elevándose al 73,3% en los pacientes inicialmente tratados con VNI y que precisaron intubación y VMI, y en el grupo inicialmente intubados, la mortalidad fue del 78%. La mortalidad más elevada se observó en el grupo de pacientes inicialmente tratados con VNI donde el fracaso se produjo a partir del segundo día de inicio de

la terapia con un 92,8%. Mediante análisis multivariante, los siguientes factores independientes se relacionaron con un aumento de la mortalidad hospitalaria: aspergillosis invasiva como causa de la IRA, diagnóstico no definido, necesidad de drogas vasoactivas, fracaso de VNI (OR 17,46 IC-95% 5,04 – 6,62) y fracaso tardío de la VNI (OR 10,64 IC-95% 1,05 – 107,83). Los autores concluyen que el retraso en la intubación en los pacientes con cáncer se asocia con una mayor mortalidad.

- **Demoule et al**¹⁸², en un estudio prospectivo realizado en 2002 en 70 unidades de cuidados intensivos, analizan 524 pacientes con insuficiencia respiratoria que recibieron tratamiento con ventilación no invasiva y/o ventilación mecánica invasiva. Según la etiología, se dividió a los pacientes en dos grupos: un grupo de IRA de novo (299 pacientes) y el otro de IRA secundaria a edema agudo de pulmón o insuficiencia respiratoria crónica agudizada (225 pacientes). En el grupo de IRA de novo, el 70% (209 pacientes) fueron intubados inicialmente y el 60% de los tratados con VNI presentó fracaso (54 pacientes). En el grupo de EAP o IR crónica agudizada, el 45% (102 pacientes) recibieron VMI, y el 30% (38 pacientes) de los tratados con VNI presentaron fracaso. La mortalidad general fue del 32%. La mortalidad en UCI en el grupo de IRA de novo fue del 41% (124 pacientes) y del 20% (46 pacientes) en el otro grupo ($p < 0,0001$). En el grupo de IRA de novo, los tratados con VMI tuvieron una mortalidad en UCI del 42%, mientras que el grupo de fracaso de la VNI fue del 69%. En el grupo de IR crónica o EAP, la mortalidad fue del 32% y 34%, respectivamente. Mediante análisis multivariante, en el grupo de IRA de novo, los factores independientes asociados con mortalidad fueron el fracaso de la VNI, peor puntuación en la escala SAPS II e inmunosupresión. En el grupo de IR crónica agudizada y EAP, el fracaso de la VNI no se asoció con la mortalidad, pero si se asociaron una peor puntuación en el SAPS II y la presencia de enfermedad terminal.
- **Antonelli et al**¹⁵⁴, analizan en un estudio prospectivo multicéntrico realizado en tres unidades de cuidados intensivos durante dos años, 147 pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica secundaria a

SDRA que recibieron ventilación no invasiva. En el estudio existen criterios de intubación bien definidos. El porcentaje de fracaso de la VNI fue del 46,2% (68 pacientes) y todos los pacientes fueron intubados. El 70% de los pacientes se intubaron a partir de las 48 horas de inicio de VNI. Aunque de forma no significativa, la tendencia de la estancia en UCI fue mayor en los pacientes con fracaso de la VNI (7 días de mediana frente a 6 días). La mortalidad hospitalaria fue del 54% (38 pacientes) en el grupo de fracaso y del 19% (15 pacientes) en el grupo de éxito ($p < 0,01$). Después de una hora de VNI, aquellos pacientes con éxito de la VNI tuvieron una ratio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ más alta ($p = 0,009$) y una frecuencia respiratoria más baja ($p = 0,0006$). Mediante análisis multivariante, los factores independientes asociados con fracaso de la VNI fueron, valor en la escala SAPS II mayor de 34 y una ratio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor o igual a 175 a la hora de inicio de VNI. Los autores concluyen que en los pacientes con SDRA y mayor gravedad, se debería evitar el uso de VNI debido a su alta tasa de fracaso y una mayor mortalidad asociada.

- **Adda et al**¹⁸³, en un estudio retrospectivo, analizan durante un periodo de 10 años, 99 pacientes con enfermedad hematológica maligna ingresados en UCI por insuficiencia respiratoria aguda y que recibieron tratamiento con ventilación no invasiva. El fracaso de la VNI ocurrió en 53 pacientes (54%) y todos ellos fueron intubados. El grupo con fracaso de la VNI mostró una mayor estancia en UCI, mayor tasa de infecciones adquiridas en UCI y una mayor mortalidad tanto en UCI (75% frente a 15%, $p < 0,0001$) como hospitalaria (79% frente a 41%, $p = 0,0002$). Mediante análisis multivariante cuatro variables se asociaron con la mortalidad, como factor protector el ingreso directo en UCI y diagnóstico inicial de neoplasia maligna y como factor de riesgo el número de horas de VNI (OR 1,05 por hora, IC 95% 1,03 – 1,1) y fracaso de la VNI. Finalmente, se concluye que el fracaso de la VNI se produce en la mitad de los pacientes con IRA y enfermedad hematológica maligna, asociándose con un incremento de la mortalidad tanto en UCI como hospitalaria.

- **Gristina et al**¹⁸⁴, en un estudio retrospectivo multicéntrico realizado durante 4 años en 158 UCI italianas, analizan 1302 pacientes con enfermedad hematológica maligna que ingresan en UCI por insuficiencia respiratoria de etiología diversa y que recibieron tratamiento con ventilación mecánica. De inicio, el 79% (1028 pacientes) recibieron intubación y VMI y el 21% (274 pacientes) VNI. El porcentaje de fracaso de la VNI fue del 46% (127 pacientes). Los pacientes que recibieron VNI tenían un SAPS II menor que los intubados y mayor puntuación en la escala Glasgow. Tanto la media de estancia en UCI, como la duración de la ventilación mecánica, fue menor en el grupo de VNI. La mortalidad en UCI en el grupo de VNI fue del 39% (106 pacientes) y en los intubados del 50% (597 pacientes) [p = 0,01]. La mortalidad hospitalaria fue del 49% (133 pacientes) en VNI y 58% (597 pacientes) en VMI (p < 0,01). Pero el grupo de mayor mortalidad fue el de los pacientes inicialmente tratados con VNI y con fracaso de la misma, con un 61% de mortalidad en UCI y 65% hospitalaria. Los autores concluyen que los pacientes con enfermedad hematológica maligna que ingresan en UCI por IRA pueden beneficiarse de un uso inicial de VNI, ya que en los pacientes con éxito hay una menor mortalidad. Sin embargo, es importante detectar aquellos pacientes con factores de riesgo para fracaso de la VNI, sobre todo pacientes más graves y con SDRA, ya que implica una mayor mortalidad.
- **Chandra et al**¹⁸⁵, analizaron de forma retrospectiva, durante un periodo de 10 años (de 1998 a 2008), del registro Nationwide Inpatient Sample of the Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP-NIS), todos los pacientes con diagnóstico principal de EPOC o insuficiencia respiratoria con diagnóstico secundario de EPOC. Este registro recoge datos desde 1988, de las estancias hospitalarias de pacientes de unos 1000 hospitales. Entre las variables recogidas, se encuentra el tipo de soporte respiratorio utilizado: oxigenoterapia convencional (6.898.617 pacientes), VNI (208.330 pacientes) o VMI (208.330 pacientes). A lo largo de los años, se observa un aumento progresivo en la utilización de VNI y una disminución en la VMI, incluso superando la VNI a la VMI en el último año del estudio. En cuanto a la mortalidad hospitalaria por grupos, se observa

una disminución progresiva en el tiempo entre los pacientes que no requirieron soporte respiratorio, los que precisaron sólo VMI y en los que se utilizó VNI sin necesidad de VMI. Al contrario, la mortalidad sufrió un aumento progresivo en los pacientes con fracaso de la VNI que precisaron intubación y VMI (25% en el año 1998 frente a aproximadamente el 30% en 2008, $p < 0,01$). La estancia hospitalaria disminuyó en todos los pacientes a lo largo de los años, excepto en aquellos con fracaso de la VNI, con una estancia más prolongada. Los autores concluyen que la VNI ha sufrido un aumento progresivo en el tiempo para el tratamiento de las exacerbaciones en los pacientes EPOC, disminuyendo así el número de pacientes que requieren intubación, con una disminución de la mortalidad. Además, sugieren que los pacientes con fracaso de la VNI que requieren intubación presentan hospitalizaciones más prolongadas y una mayor mortalidad.

- **Molina et al**¹⁸⁶, analizan en un estudio prospectivo multicéntrico realizado durante un año y medio, 300 pacientes con enfermedad hematológica maligna que ingresan en UCI por insuficiencia respiratoria aguda y requieren soporte con ventilación mecánica. Inicialmente, el 56,3% (169 pacientes) fueron intubados y el 43,7% (131 pacientes) recibieron ventilación no invasiva. De los pacientes que recibieron VNI, el 60,3% presentaron fracaso. La mortalidad general fue del 69% y la mortalidad en UCI de los pacientes intubados fue del 72,2%, del 79,7% en los que fracasó la VNI y del 42,3% en los pacientes con éxito de VNI. Al comparar los pacientes que recibieron intubación inicial con VNI inicial, los intubados estaban más graves según la escala APACHE II y con mayor porcentaje de shock, coma e insuficiencia cardíaca. Mediante análisis de regresión logística, los factores independientes asociados con aumento de mortalidad en UCI fueron la escala APACHE II, trasplante alógeno y fracaso de la VNI (OR 5,74 IC95% 2,4 – 13,7). La presencia de insuficiencia cardíaca al ingreso y el uso inicial de VNI se asociaron con menor mortalidad en UCI. Los autores concluyen que la ventilación no invasiva mejora la supervivencia en los pacientes hematológicos con

insuficiencia respiratoria, con una mortalidad similar a los intubados inicialmente en caso de fracaso de la VNI.

- **Walkey y Soylemez**³⁷, realizan un estudio retrospectivo de las hospitalizaciones durante los años 2000 y 2009 del registro Nationwide Inpatient Sample (NIS) y analizan 2.380.632 pacientes, con el objetivo de comparar las tendencias de utilización de la ventilación no invasiva en IRA en pacientes EPOC y no EPOC. La tasa de pacientes EPOC que reciben VNI aumenta del 8,6 a 39 casos por cada 100000 habitantes y de 6 a 39 casos por 100000 habitantes en pacientes no EPOC. El uso de VMI aumentó un 73% en los pacientes sin EPOC, pero se mantuvo estable en los pacientes EPOC (aumento del 7%). El porcentaje de pacientes con EPOC que reciben VNI aumenta del 3,5% en el año 2000 al 12,3% en el 2009, y en pacientes sin EPOC aumenta del 1,2% al 6%. El porcentaje de pacientes que recibieron intubación y VMI, disminuyó tanto en pacientes EPOC (del 45% al 30%) como sin EPOC (del 55% al 50%), en los años analizados. En relación al fracaso de la VNI, el porcentaje en los pacientes sin EPOC fue más alto en comparación con los pacientes EPOC (20,7% frente a 13,4%) (OR 1,19 IC-95% 1,15 – 1,22, $p < 0,0001$). Entre los pacientes que recibieron VMI, aquellos que la recibieron tras fracaso de la VNI, tuvieron una mortalidad hospitalaria más elevada (OR 1,14, IC-95% 1,11 – 1,17, $p < 0,0001$) (resultados globales sin distinguir entre EPOC y no EPOC). Los autores concluyen que el uso de la VNI, a lo largo de los años, ha sufrido un incremento progresivo en todas las etiologías del fracaso respiratorio. Sin embargo, el fracaso de la VNI es más probable en pacientes sin EPOC, asociándose a una mayor mortalidad.
- **Corrêa et al**¹⁸⁷, analizan de forma prospectiva durante un periodo de 3 meses, 85 pacientes que ingresan en UCI por insuficiencia respiratoria aguda y reciben tratamiento con VNI. Se excluyeron los pacientes con uso paliativo de la VNI. Veintiséis pacientes (30,6%) presentaron fracaso de la VNI, de los cuales en el 61,5% (16 pacientes) fue en las primeras 24 horas. El fracaso de la VNI se asoció con un incremento en la mortalidad hospitalaria (OR 4,64, IC-95% 1,52-14,18, $p = 0,007$). La mortalidad

hospitalaria fue más elevada en los pacientes con fracaso de la VNI (38,5% frente a 11,9%, $p = 0,008$). Los autores concluyen que el fracaso de la VNI en los pacientes con IRA se asocia a un aumento de la estancia en UCI y hospitalaria, así como un aumento de la mortalidad hospitalaria.

- **Carvalho et al**¹⁸⁸, en un estudio retrospectivo unicéntrico realizado durante un año, analizan 114 pacientes con cáncer que ingresan en UCI por insuficiencia respiratoria aguda y son tratados con ventilación no invasiva. El porcentaje de fracaso de la VNI fue del 41% (47 pacientes), y de estos, 11 tuvieron orden de no intubación. Según si presentaban fracaso antes o después de 24 horas de inicio de la VNI, se clasificó a los pacientes en fracaso temprano (20 pacientes) o fracaso tardío (27 pacientes). La mortalidad general en UCI fue del 40% y la mortalidad hospitalaria del 56%. Por grupos, la mortalidad en UCI en el grupo de fracaso de la VNI fue del 74% y del 15% en el grupo de éxito ($p < 0,001$). El único factor independiente asociado con la mortalidad en UCI fue el fracaso de la VNI (OR 16,6, IC-95% 6,5 – 41,5, $p = 0,001$). Los autores concluyen que la ventilación no invasiva puede evitar la intubación en un alto porcentaje de pacientes con cáncer que ingresan en UCI por IRA; pero que debe usarse con precaución en aquellos con IRA secundaria a infecciones pulmonares y con puntuaciones altas en las escalas de gravedad, debido a la alta tasa de fracaso.
- **Mosier et al**¹⁸⁹, en un estudio retrospectivo realizado durante un año y medio, analizan 235 pacientes ingresados en UCI e intubados por insuficiencia respiratoria aguda de etiología diversa. El 53,2% (125 pacientes) fueron intubados tras fracaso de la VNI y el 46,8% (110 pacientes) fueron intubados directamente. Los pacientes con fracaso de la VNI presentaban puntuaciones más bajas en las escalas de gravedad APACHE II, SAPS II y APACHE IV. Del total de los pacientes con fracaso de la VNI, el 64% (80 pacientes) fueron intubados por insuficiencia respiratoria hipoxémica, en comparación con el 45,5% (50 pacientes) del grupo de intubados inicialmente ($p = 0,006$). La causa de la IRA hipoxémica fue neumonía o SDRA en un 49% del grupo de fracaso y 31%

en el grupo de intubados inicialmente ($p = 0,008$). La duración de la VNI previa a la intubación fue de 12,3 horas de media y 5,8 horas de mediana. La mortalidad en UCI fue del 29,5% en el grupo de fracaso de la VNI y del 35,5% en los intubados inicialmente, aunque esta diferencia no mostraba diferencias significativas. Tampoco se obtuvo diferencias en el número de días de ventilación mecánica, en la estancia en UCI ni en las complicaciones de la intubación. Sin embargo, mediante análisis de propensión, los factores de riesgo independientes relacionados con presentar complicaciones de la intubación fueron, el fracaso de la VNI (OR 2,2 IC-95% 1,14 – 4,25) y dos intentos en la intubación. Los autores concluyen que el fracaso de la VNI se asocia con un aumento de las complicaciones relacionadas con la intubación, y que se debe considerar intubación precoz en aquellas causas de IRA con alta tasa de fracaso de la VNI, como neumonía, SDRA e IRA postextubación.

- **Chawla et al**¹⁹⁰, analizan de forma prospectiva durante un periodo de 3 años, 170 pacientes ingresados en UCI con criterios de SDRA. Noventa y seis (56,5%) pacientes fueron tratados inicialmente con ventilación no invasiva, con fracaso de la terapia en 42 pacientes (43,7%). Los pacientes que recibieron VMI inicialmente fueron 74 (43,5%). La mortalidad global en UCI fue del 37,1%, siendo del 30,2% de los pacientes inicialmente manejados con VNI y del 45,9% de los directamente intubados ($p = 0,052$). El porcentaje de fracaso de la VNI fue mayor en los pacientes con SDRA grave (83,3%) y moderado (73%) en comparación con SDRA leve (18,9%) [$p < 0,001$]. La mortalidad en los pacientes con fracaso de la VNI fue del 69% (29 pacientes). Los autores concluyen que la VNI puede ser útil en pacientes con SDRA, sobre todo leve, pero que debe ser usada con precaución en pacientes con SDRA moderado y grave, ya que el riesgo de fracaso de la VNI es alto y se asocia a una mayor mortalidad.

- **Rodríguez et al**¹⁹¹, realizan un análisis secundario de un estudio prospectivo llevado a cabo en 148 UCI durante un periodo de 5 años. El estudio incluía 1898 pacientes que ingresaban en UCI por insuficiencia respiratoria aguda secundaria a infección por virus influenza y recibían tratamiento con ventilación mecánica (VNI y/o VMI). En el estudio existen criterios de intubación bien definidos. Se dividió a los pacientes en tres grupos: grupo de VMI desde el inicio (1092 pacientes), grupo de fracaso de VNI (458 pacientes) y grupo de éxito de VNI (348 pacientes). La gravedad medida mediante APACHE II y SOFA era similar en los grupos de fracaso de VNI y VMI. La mortalidad general en UCI fue del 28,5%. Por grupos, la mortalidad en UCI en el grupo de VMI fue del 31,3%, en el grupo de fracaso de VNI fue del 38,4% y en el grupo de éxito del 6,3%. Mediante análisis multivariante, los factores independientes asociados con la mortalidad en UCI en pacientes con VNI fueron: edad, escala APACHE II, tiempo entre síntomas e ingreso en UCI, número de cuadrantes infiltrados en radiografía de tórax, comorbilidades y fracaso de la VNI (OR 11.45 IC-95% 6.52 – 20.1). En el análisis de regresión de Cox, la mortalidad ajustada muestra incremento de mortalidad de los pacientes con fracaso de la VNI en comparación con VMI (HR 1.19 IC-95% 0.99-1.44, p = 0.07). El fracaso de la VNI en los pacientes con IRA hipoxémica por gripe presenta una mayor mortalidad que los pacientes que reciben VMI, lo que podría estar en relación con un retraso en la intubación en el tratamiento definitivo.
- **Azoulay et al**¹⁹² realizaron un estudio prospectivo multicéntrico analizando 1611 pacientes inmunodeprimidos ingresados en UCI por IRA hipoxémica. El 37% (596 pacientes) fueron intubados al ingreso en UCI. De los 915 pacientes no intubados, 496 pacientes (54,2%) recibieron oxigenoterapia convencional, 187 (20,4%) oxigenoterapia nasal alto flujo, 153 (16,7%) VNI únicamente y 79 (8,6%) alto flujo y VNI. Por grupos, los pacientes que precisaron intubación fueron: 190 (40,8%) los que recibieron oxigenoterapia convencional, 77 (42,3%) oxígeno alto flujo, 30 (42,7%) oxígeno alto flujo y VNI y 54 (39,7%) VNI. Durante toda la estancia en UCI, 1004 pacientes (62,4%) del total precisaron intubación y

VMI. La mortalidad en UCI del total de los pacientes fue del 32,4%, la mortalidad hospitalaria fue del 44,1% y la mortalidad a los 90 días del 56,4%. El porcentaje de fracaso en los grupos de pacientes con VNI o VNI más alto flujo fue del 36,2%. La mortalidad en este grupo fue del 52%. La mortalidad del grupo de pacientes intubados inicialmente fue similar (52,7%). Mediante análisis multivariante, los factores independientes asociados con mortalidad hospitalaria fueron la edad, escala SOFA en el primer día (sin incluir puntuación respiratoria), ratio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ y etiología no definida de la IRA. La necesidad de intubación también se asoció con la mortalidad hospitalaria, pero el riesgo dependía del momento de la intubación y de la estrategia de la terapia de oxígeno inicial; presentando un mayor riesgo los que se intubaban tras fracaso de oxígeno alto flujo (OR 5,54 IC95% 3,27 – 9,38), seguido del fracaso tras oxigenoterapia convencional (OR 4,16 IC95% 2,91 – 5,93), fracaso tras VNI (OR 3,65 IC95% 2,05 – 6,53), intubados de manera inicial (OR 2,55 IC95% 1,94 – 3,29) y por último, los que recibían tratamiento con VNI y oxígeno alto flujo (OR 2,31 IC95% 1,09 – 4,91). Los autores concluyen que la necesidad de intubación fue asociada con incremento de la mortalidad, sobre todo en los pacientes con fracaso de la VNI y oxigenoterapia de alto flujo.

Estudios donde no se evidencia un incremento de mortalidad en pacientes con fracaso de la VNI

Existen diversos estudios en los que no se ha evidenciado una asociación entre fracaso de la VNI y aumento de la mortalidad, entre los que destacan:

- **Honrubia et al**¹⁷⁶, realizan un ensayo aleatorizado multicéntrico en siete UCI durante dos años, en pacientes que ingresan por insuficiencia respiratoria aguda de etiología diversa, a recibir VNI o intubación. Se incluyeron un total de 64 pacientes, de los cuales, 33 recibieron intubación y 31 pacientes VNI. En el grupo de VNI, el 58% (18 pacientes) presentaron fracaso y fueron intubados, con una mediana de tiempo antes de la intubación de 6,1 horas. Con VNI, la intubación era menos frecuente en

los pacientes con antecedentes de IR crónica previa, pero ningún grupo etiológico mejoró la mortalidad con el uso de este soporte respiratorio. La mortalidad en UCI fue del 23% en el grupo de VNI y del 39% en el grupo de intubados. En el grupo de fracaso de la VNI, la mortalidad fue del 39%. Los autores concluyen que la VNI puede evitar la intubación en casi el 50% de los pacientes con insuficiencia respiratoria, sugiriendo una menor mortalidad tanto en UCI como hospitalaria y menor número de complicaciones en UCI, excepto en los pacientes con IRA secundaria a neumonía, ya que, en este grupo, el 100% presentó fracaso de la VNI.

- **Wallet et al**¹⁹³, en un estudio retrospectivo realizado durante cinco años, analizan 72 pacientes postquirúrgicos ingresados en UCI por insuficiencia respiratoria aguda a partir de las 24 horas de la cirugía y que recibieron tratamiento con ventilación no invasiva. Las cirugías eran de tipo abdominal, torácica, toracoabdominal y traumatológica. Se utilizó tanto CPAP como modo BIPAP. Del total de los pacientes, el 41,6% presentaron fracaso de la VNI y todos fueron intubados. Los pacientes con fracaso de la VNI presentaban una puntuación mayor en la escala SAPS II y mayor tasa de neumonía nosocomial que los no intubados. La mediana de retraso de la intubación en el grupo de fracaso fue de 24 horas y la duración de la VNI previa a la intubación tendió a ser más corta en los pacientes que sobrevivieron, pero sin llegar a ser significativa (29 horas frente a 54 horas). El fracaso de la VNI se asoció con una estancia en UCI mayor (26,1 días frente a 16,8 días, $p < 0,001$) y mayor mortalidad (26,7% frente a 4,8%, $p = 0,008$). El uso de la ventilación no invasiva en pacientes postquirúrgicos que presentan insuficiencia respiratoria aguda, está asociado con una alta tasa de fracaso, sobre todo en aquellos con neumonía nosocomial como etiología de la IRA. La duración de la VNI antes de la intubación puede jugar un papel en la mortalidad, ya que, aunque la diferencia de tiempo antes de la intubación no alcance la significación estadística, en caso de fracaso, los pacientes con intubación tardía presentan una peor evolución.

- **Depuydt et al**¹⁹⁴, analizan de forma retrospectiva durante un periodo de cuatro años y medio, 137 pacientes con enfermedad hematológica maligna, ingresados en UCI por insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica. Dentro de las primeras 24 horas, 91 pacientes recibieron ventilación mecánica (67 pacientes con VMI y 24 pacientes VNI) y el resto, 46 pacientes, recibieron oxigenoterapia convencional. Dentro del grupo de oxigenoterapia convencional, después de 24 horas de tratamiento, 6 pacientes recibieron VNI y 8 pacientes VMI. En el grupo de VNI, el 75% fracasaron. La mortalidad en UCI en el grupo de VNI inicial fue del 71% (17 pacientes), en el grupo de VMI inicial del 63% (42 pacientes) y en el grupo de oxigenoterapia convencional del 32% (15 pacientes) [$p = 0,001$]. La mortalidad hospitalaria fue del 75% (18 pacientes), 80% (53 pacientes) y 47% (22 pacientes), respectivamente ($p = 0,001$). Tras ajustes mediante análisis multivariante se determinó que la mortalidad de los pacientes con enfermedad hematológica e IRA hipoxémica, está determinada por la gravedad de la enfermedad y no por el tipo de soporte respiratorio.
- **Delgado et al**¹⁷⁷, realizan un subanálisis del estudio multicéntrico de validación del “Sabadell Score”, realizado en 31 UCI españolas, en el que analizaban 4132 pacientes, durante un periodo de tres meses. El objetivo del subanálisis era valorar el efecto del uso rutinario de la VNI en la práctica clínica diaria, seleccionando un total de 2131 pacientes con IRA de cualquier etiología y que precisaban ventilación mecánica, ya fuera invasiva o no invasiva. Los pacientes que precisaron VMI desde el inicio fueron 1602 (75,2%) y presentaron una mortalidad del 27% (432 pacientes). Los pacientes con VNI fueron 529 pacientes (24,8%) con una tasa de fracaso del 50%. La mortalidad en los pacientes con fracaso de la VNI fue del 32% (85 pacientes) y en el grupo de éxito fue del 12% (32 pacientes). En el grupo de VMI, la mortalidad observada fue similar a la predicha, mientras que en el grupo de VNI, la mortalidad observada fue inferior a la predicha. En el grupo de éxito la tasa estandarizada de mortalidad era de 0.42 y en el grupo de fracaso de 0.8. En el análisis de supervivencia, en el grupo de éxito existe una mayor supervivencia (88%), mientras que entre los grupos de VMI y fracaso no hubo diferencias

significativas. Los autores concluyen que la utilización de la VNI mejora la supervivencia de los pacientes de UCI y que incluso cuando se produce fracaso de la misma, no parece empeorar el pronóstico y la mortalidad sigue siendo inferior a la esperada.

- **Masclans et al**¹⁹⁵, realizan un estudio prospectivo durante un año en 148 UCI españolas, en pacientes que ingresan en UCI por insuficiencia respiratoria aguda secundaria a neumonía por virus influenza en el año 2009. Los datos del estudio se obtuvieron del registro CIBERES. Ingresaron un total de 685 pacientes con neumonía viral, de los cuales 489 pacientes recibieron ventilación mecánica, el 36,2% (177 pacientes) ventilación no invasiva y 63,8% (312 pacientes) intubación. El 59,3% presentó fracaso de VNI y todos se intubaron. Los pacientes con fracaso de la VNI, en comparación con los de éxito, tenían mayor puntuación escala APACHE II y mayor SOFA al ingreso en UCI. Al comparar los pacientes intubados tras fracaso de la VNI con los intubados desde el inicio, no se obtuvo diferencias en el porcentaje de neumonía asociada a ventilación y la tasas de mortalidad hospitalaria fueron similares (26,5% en intubados tras fracaso VNI y 24,2% en los intubados inicialmente), así como también la estancia en UCI y hospitalaria. Los autores concluyen que el uso de la VNI en los pacientes con IRA secundaria a neumonía por influenza A fue exitoso en el 40,6% de los pacientes, y que el fracaso de la VNI y, por lo tanto, el retraso en la intubación, no aumentó la mortalidad en comparación con los intubados desde el inicio.
- **Meeder et al**¹⁹⁶, en un estudio retrospectivo realizado durante dos años, analizan 133 pacientes ingresados en UCI por insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica o hipercápnica que recibieron ventilación no invasiva. Posteriormente se recogieron datos de 40 pacientes con insuficiencia respiratoria aguda y que fueron intubados para compararlos con el grupo de fracaso de la VNI. Del grupo de VNI, el 30,8% (41 pacientes) presentaron fracaso y de estos, 34,1% (14 pacientes) fallecieron en el hospital. Del grupo de intubados, el 32,5% (13 pacientes) fallecieron en el hospital. En comparación con los pacientes con éxito de la VNI, aquellos

con fracaso y los intubados estaban más graves, con puntuaciones más elevadas en las escalas APACHE II, SAPS II y SOFA. Además, los pacientes con éxito presentaban ratio PaO₂/FiO₂ mayores que el grupo de fracaso (296 frente a 207, p = 0,002) y que el grupo de intubación (296 frente a 176, p < 0,001). La mediana de duración de la VNI fue de 14 horas en los pacientes con éxito y de 7 horas en los que fracasaron (p < 0,001). La supervivencia de los pacientes con éxito fue del 96,7%, de los que fracasaron del 65,9% (p < 0,001) y del 67,5% en los que se intubaron (p < 0,001). Las tasas de mortalidad no fueron diferentes en los pacientes con fracaso de la VNI ventilados durante menos de 7 horas (36,4%) o más de 7 horas (46,2%). Al comparar los pacientes con fracaso de la VNI y los intubados inicialmente, no se obtuvieron diferencias en cuanto a la estancia en UCI ni hospitalaria, en la duración de la VMI, neumonía adquirida en UCI ni en la supervivencia. El análisis ajustado mostró que el fracaso de la VNI se asoció con un porcentaje de supervivencia más bajo (OR 0,10 IC95% 0,02 – 0,59) y una estancia en UCI mayor (OR 1,16 IC95% 1,04 – 1,30) en comparación con los pacientes con éxito, pero no se obtuvieron diferencias al compararlos con los intubados. Los autores concluyen que el éxito de la VNI se asocia con una mejor supervivencia y una estancia menor en UCI en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda, pero que, los resultados de los pacientes con fracaso de la VNI son muy similares a aquellos que se intuban inicialmente, por lo que el uso de la VNI podría ser beneficioso y no parece empeorar el pronóstico en caso de fracaso.

- **Demoule et al**³⁹, realizan un estudio prospectivo multicéntrico, en el que analizan una cohorte de pacientes que ingresan en 54 UCI de Francia y Bélgica y que reciben tratamiento con ventilación mecánica, y la comparan con dos cohortes de dos estudios prospectivos previos con pacientes de características similares de los años 1997 y 2002. Los pacientes incluidos fueron 4132 en las tres cohortes y por años fueron: 689 pacientes en 1997, 1076 pacientes en 2002 y 2367 pacientes en 2010/2011. De los 4132 pacientes, el 49,3% precisaron intubación por causas no respiratorias y el 50,6% por fracaso respiratorio, de los cuales

45% (939 pacientes) recibieron VNI y 55% (1155 pacientes) intubación. El 37% (316 pacientes) presentó fracaso de la VNI, de los cuales 268 fueron intubados. Por etiología de la IRA, el porcentaje de pacientes con fracaso e IRA de novo fue del 53%, 26,4% en la IR crónica y 37,7% en el EAP. Los pacientes con fracaso de la VNI presentaban un valor mayor en la escala SAPS II al ingreso en UCI y una ratio PaO_2/FiO_2 menor tanto al ingreso en UCI como al inicio de la VNI. El análisis de mortalidad se restringió a pacientes con fracaso respiratorio. Los factores independientes asociados con menor mortalidad fueron el uso de VNI y el ingreso en UCI en el último periodo de tiempo analizado, mientras que los factores asociados independientemente con mayor mortalidad fueron la presencia de un valor elevado en escala SAPS II, inmunosupresión e IRA de novo. Teniendo en cuenta todos los pacientes intubados y con VNI por IR aguda, IR crónica agudizada o EAP en las tres cohortes, mediante análisis multivariante, el uso de VNI se asoció con mortalidad más baja pero el fracaso de la VNI no se asoció con una mayor mortalidad. Sin embargo, al analizar las cohortes por separado, el fracaso de la VNI se asoció con mayor mortalidad en 1997 y en 2002 (OR 3,39 IC95% 1.88 – 6,11) pero no en 2010/2011. Las conclusiones del estudio fueron que el uso de la VNI ha sufrido un incremento a lo largo de los años con menor porcentaje de fracaso y menor mortalidad en UCI en los últimos años.

- **Dumas et al**¹⁹⁷, analizan en un estudio observacional retrospectivo 847 pacientes inmunodeprimidos ingresados en UCI por IRA para estimar la relación entre el tiempo hasta la intubación y pronóstico, según la terapia de oxígeno utilizada inicialmente. Del total de enfermos, 268 (32%) recibieron intubación y ventilación mecánica invasiva con una mediana de tiempo desde el ingreso a la IOT de 2 días. De ellos, el 78,6% (187 pacientes) fueron intubados en los tres primeros días de ingreso en UCI. La mortalidad global a los 28 días fue del 21% (181 pacientes), incrementándose al 58,5% (151 fallecidos) en los pacientes intubados. La mortalidad a los 90 días fue del 35% (295 pacientes). Aunque el análisis global de los pacientes mostró una relación entre el uso de VNI o alto flujo de oxígeno y mortalidad, cuando la muestra se ajustaba mediante un

análisis de propensión, esta relación desaparecía. Los autores concluyen que no existe evidencia entre el uso de estrategias de soporte ventilatorio no invasivo con un peor pronóstico.

1.10.2. ESTUDIOS QUE ANALIZAN LOS TIEMPOS HASTA LA INTUBACIÓN Y SU RELACIÓN CON LA MORTALIDAD

Son varios los estudios que han analizado específicamente el tiempo hasta que se realiza la intubación en pacientes con fracaso de la VNI y su relación con la mortalidad. Entre ellos encontramos estudios que muestran un peor pronóstico cuanto mayor es el tiempo hasta la intubación y estudios que no muestran esta relación.

Estudios que muestran una relación entre mayor tiempo hasta la intubación y peor pronóstico

Entre los estudios que muestran un peor pronóstico cuanto mayor es el tiempo hasta la intubación endotraqueal del paciente destacan:

- **Jolliet et al**¹⁹⁸, en un estudio prospectivo realizado durante un periodo de 2 años, analizan 24 pacientes ingresados en UCI por insuficiencia respiratoria aguda secundaria a neumonía adquirida en la comunidad grave, sin patología respiratoria previa, y tratados con VNI. En el estudio se proponen unos criterios de intubación bien definidos. El porcentaje de intubación fue del 66,7% (16 pacientes). En relación a la mortalidad en UCI, 8 pacientes fallecieron (33% del total, 50% del grupo de intubados), todos del grupo de intubados. La media de días del tiempo entre el ingreso y la intubación fue de 3,12 días en el grupo de fallecidos, mientras que de 1 día en los que sobrevivieron. Los autores concluyen que, a pesar de la mejoría inicial en la oxigenación, el porcentaje de intubación en los pacientes con neumonía comunitaria grave es alta.

- **Ferrer et al**¹⁹⁹, en un estudio prospectivo multicéntrico, aleatorizan 105 pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica grave de diferentes etiologías, ingresados en UCI a recibir ventilación no invasiva (51 pacientes) u oxigenoterapia convencional (54 pacientes). La media de días de uso de VNI fue de 3,5 días y la media de uso de la oxigenoterapia convencional fue de 3,2 días. El porcentaje de intubación fue menor en el grupo de ventilación no invasiva (25% frente a 52%, $p = 0,010$). La mortalidad en UCI fue del 18% (9 pacientes) en el grupo de VNI y del 39% (21 pacientes) en el grupo de terapia convencional ($p = 0,028$). En este estudio, el tiempo medio hasta la intubación fue de 11 horas en el grupo de VNI y de 22 horas en el grupo control. La mortalidad excesiva en el grupo control puede estar en relación con una mayor eficacia de la VNI para controlar el cuadro de fracaso respiratorio, pero también por un retraso en la intubación en el grupo control.
- **Esteban et al**⁶³, en un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizan 221 pacientes extubados de forma electiva tras más 48 horas de ventilación mecánica invasiva y que presentaron insuficiencia respiratoria postextubación, a recibir ventilación no invasiva o terapia médica convencional. La mortalidad en UCI por cualquier causa fue mayor en el grupo de VNI, con un total de 28 pacientes fallecidos (25%) frente a 15 pacientes fallecidos (14%) del grupo de terapia médica convencional ($p = 0,048$). El porcentaje de reintubación fue el mismo en ambos grupos, 55 pacientes en el grupo VNI (48%) y 51 pacientes en el grupo de terapia estándar (48%), con razones para la reintubación similares en ambos grupos. Hubo diferencias en el tiempo medido en horas hasta la reintubación, siendo el retraso en la intubación mayor en el grupo de VNI que en el grupo de terapia médica convencional (12 horas frente a 2 horas y 30 minutos, $p = 0,02$). Para los autores el exceso de mortalidad del grupo aleatorizado a VNI, podría estar en relación, al menos en parte, con el retraso en la intubación de estos pacientes.

- **Festic et al**²⁰⁰, analizan de forma retrospectiva 30 pacientes no VIH con IRA secundaria a neumonía por *Pneumocystis* que recibieron tratamiento con VNI y/o VMI. Diecisiete pacientes recibieron VNI al ingreso en UCI, 13 en modo CPAP y cuatro en modo BIPAP. Todos los pacientes, menos uno, fueron intubados por fracaso de la VNI (94,1%). La mediana de duración de VNI previo a la IOT fue 35 horas (rango 7 a 132 horas). De los 16 pacientes (no hay datos disponibles de un paciente), 12 fallecieron (75%) y el resto fueron dados de alta vivos. Del total de la muestra, 29 pacientes requirieron intubación. El tiempo hasta la intubación fue de 4 horas en los vivos y 48 horas en los fallecidos ($p = 0,03$). La mortalidad hospitalaria fue del 66,6% (20 pacientes), con una mortalidad de 77% a los 6 meses y del 80% al año. Mediante análisis univariante, las variables relacionadas con mortalidad fueron valores altos en la escala APACHE III, el retraso en la intubación, duración de VMI y la presencia de neumotórax. Además, mediante regresión logística se confirmó que el retraso en la intubación se asoció a mayor mortalidad tras ajustar por la severidad de la enfermedad. Los autores concluyen que el retraso en la intubación al ingreso en UCI en los pacientes con IRA secundaria a neumonía por *Pneumocystis* se asocia a una mayor mortalidad.
- **Carrillo et al**¹⁷², analizaron de forma prospectiva 184 pacientes con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a neumonía adquirida en la comunidad tratados con ventilación no invasiva. Dividieron a los pacientes en dos grupos según presentaban IRA de novo (102 pacientes) o IRA con patología cardíaca o pulmonar previa (82 pacientes). Además, dentro de ambos grupos se dividió a los pacientes según presentaron éxito o fracaso de la VNI. Los factores independientes de mortalidad hospitalaria fueron el SOFA máximo durante VNI, el fracaso de la VNI y la edad avanzada. Entre los pacientes con IRA de novo en los que fracasó la VNI y fueron finalmente intubados, la duración de la VNI fue menor en los vivos que en los fallecidos (32 ± 24 h frente a 78 ± 65 h, $p = 0,014$). En los pacientes con antecedentes de IR crónica, aunque la duración de la VNI antes de la intubación fue mayor en los pacientes que murieron, la diferencia no fue significativa. Los autores concluyen que el éxito de la VNI está asociado

con una mayor supervivencia. En presencia de predictores de fracaso de VNI, evitar el retraso de la intubación es fundamental en pacientes con IRA de novo para disminuir la mortalidad hospitalaria.

- **Rialp et al²⁰¹**, en un estudio retrospectivo realizado durante 10 años, analizan 159 pacientes ingresados en UCI por neumonía adquirida en la comunidad, sin antecedentes de EPOC y que precisaron ventilación mecánica, ya fuese VMI o VNI. El fracaso de la VNI se definió como necesidad de intubación en las 48 horas siguientes a su inicio. El 71% (113 pacientes) precisaron VMI y el 29% (46 pacientes) VNI, con un 59% (27 pacientes) de fracaso de la VNI. El inicio de soporte respiratorio se retrasó más en el grupo de VMI inicial que en el grupo de VNI inicial ($p = 0,01$), sin diferencias entre los grupos de éxito y fracaso de VNI, ni entre los grupos de intubados y fracaso VNI. En los pacientes con fracaso de la VNI, el retraso en la intubación fue de 22,1 horas y en el grupo de VMI inicial de 4,7 horas ($p < 0,01$). Los pacientes con fracaso de VNI mostraron más días de ventilación mecánica que los que se intubaron inicialmente, así como mayor duración de la estancia en UCI que los que presentaron éxito de la VNI. El fracaso de la VNI se consideró precoz en el 70%. La mortalidad en UCI fue del 41% en el grupo de fracaso del soporte no invasivo y del 31% en el grupo de VMI inicial ($p = 0,02$). La mortalidad hospitalaria fue del 56% y 35%, respectivamente ($p = 0,02$). En el análisis multivariante, las variables independientes que se asociaron con mortalidad fueron la edad, el nivel de SAPS 3, la inmunosupresión y el fracaso de la VNI. Sin embargo, al ajustar el modelo mediante análisis de propensión, el riesgo de muerte aumentó 4,31 veces en los pacientes con fracaso de la VNI. En los grupos de VMI inicial y fracaso de VNI no hubo diferencias entre vivos y fallecidos según el tiempo de retraso de la intubación, ni tampoco diferencias en la mortalidad hospitalaria entre fracaso precoz y tardío de la VNI. Además, en los pacientes intubados, no se observó asociación entre retraso de la intubación y mortalidad hospitalaria. Los autores concluyen que el fracaso de la VNI en pacientes con neumonía sin EPOC, se asocia con mayor duración de la VMI, mayor estancia en UCI y mayor mortalidad tanto en UCI como hospitalaria.

- **Hyman et al**²⁰², analizan en un estudio observacional y retrospectivo, 755 pacientes con insuficiencia respiratoria secundaria a infección por SARS-CoV-2 ingresados en cinco hospitales del complejo Mount Sinai entre el 30 enero de 2020 y el 30 abril de 2020 y que recibieron intubación y ventilación mecánica invasiva. En el momento de recogida de datos, 512 (68%) pacientes habían fallecido en el hospital, 121 (16%) fueron dados de alta a domicilio, 113 (15%) dados de alta a un centro especializado y 9 (1%) seguían en el hospital. La mediana de tiempo desde el ingreso hospitalario hasta la intubación fue de 2,3 días. Mediante análisis multivariante para mortalidad hospitalaria, por cada día de retraso en la intubación la HR fue de 1,03 (IC95% 1,01 – 1,05, $p < 0,01$). El tiempo medio entre el ingreso y la intubación aumentó a medida que avanzaban las semanas durante el periodo de estudio, con un tiempo medio de menos de 2 días a mediados de marzo y de 4-6 días a mediados de abril ($p < 0,001$), relacionado con un incremento progresivo en el uso de dispositivos respiratorios no invasivos. Los autores concluyen que el retraso en la intubación en los pacientes COVID-19 se asoció con una mayor mortalidad.
- **Wendel et al**²⁰³ realizan un análisis retrospectivo del registro prospectivo RISC-19-UCI, que incluye todos los pacientes COVID-19 que ingresaban en UCI por insuficiencia respiratoria. El periodo de estudio fue de 6 meses (entre marzo y septiembre 2020) y se incluyeron un total de 877 pacientes. Los pacientes se clasificaron en cuatro grupos según la terapia respiratoria que precisaban al ingreso en UCI. De ellos, 618 (70%) pacientes fueron intubados, 85 (10%) recibieron oxigenoterapia convencional (> 10 L/min), 87 (10%) oxigenoterapia nasal de alto flujo y 87 (10%) VNI. Para poder realizar una evaluación de las terapias respiratorias, se extrajo una población del grupo VMI mediante análisis de propensión para compararlo con los otros tres grupos. Por tanto, fueron analizados 92 pacientes del grupo de VMI, 85 oxigenoterapia convencional y los 87 de los dos grupos restantes. Los pacientes del grupo de VMI tenían mayor puntuación en las escalas de gravedad SAPS II ($p < 0,001$) y APACHE II ($p = 0,045$) en comparación con los otros

grupos. La mortalidad global en UCI fue del 25% (87 pacientes) y por grupos del 18% (15 pacientes) en oxígeno convencional, 20% (17 pacientes) alto flujo, 37% (32 pacientes) en VNI y 25% (23 pacientes) en los intubados ($p = 0,016$). La mortalidad en pacientes que no precisaron intubación fue del 10% (3 pacientes) en oxígeno convencional, 7% (3 pacientes) en alto flujo y 36% (16 pacientes) en VNI. De los pacientes que no fueron intubados inicialmente, el 55% precisó intubación entre el primer y segundo día de estancia, 45 pacientes (52%) del grupo de alto flujo, 43 (49%) del grupo de VNI y 54 (64%) del grupo de oxígeno convencional ($p = 0,025$). La duración mediana hasta la intubación fue de 4 días (3,7) en el grupo de VNI en comparación con los otros grupos, 3 días (1,5) en oxígeno convencional, 3 días (2,6) en alto flujo y 1 día (0,3) en VMI ($p < 0,001$). La mortalidad en UCI en pacientes tratados inicialmente con VNI y que precisaron intubación fue más elevada que en los otros grupos, aunque sin alcanzar la significación. Mediante análisis multivariante de Cox, la VNI se asoció de forma independiente con mayor mortalidad general en UCI (HR 2,67 IC95 1,14-6,25) y mayor estancia en UCI en pacientes con fracaso VNI. Los autores concluyen que en pacientes COVID-19 graves se debe priorizar el tratamiento con intubación precoz, sobre todo en pacientes con alto riesgo de fracaso. Además, sugieren que la VNI debe evitarse siempre que sea posible, debido al alto riesgo de mortalidad en UCI, por lo menos en parte producido por un retraso en la intubación. Una de las principales limitaciones de este estudio ya expuesto por los autores, es que no existe una homogeneidad en el uso de los dispositivos no invasivos, de los cuales no se presenta ningún dato sobre su uso.

- **Dumas et al**²⁰⁴, realizan una revisión sistémica y metaanálisis de 24 estudios sobre pacientes inmunodeprimidos con insuficiencia respiratoria y que son tratados mediante intubación y VMI, ya sea de primera línea o tras fracaso de terapia respiratoria no invasiva. El total de pacientes fue 11087, de los cuales 5182 sobrevivieron (46,7%) y 5905 (53,3%) fallecieron. En las primeras 24 horas de ingreso, 1706 (15,4%) recibieron oxígeno convencional, 1126 (11,1%) VNI, 258 (2,3%) alto flujo, 97 (0,9%)

VNI y alto flujo y 7736 (69,8%) fueron intubados. Mediante análisis multivariante, las variables independientes de mortalidad hospitalaria fueron el tiempo en días a la intubación, la edad mayor de 60 años, enfermedad que causa inmunosupresión, el valor de la PaO₂/FiO₂, la escala SOFA (sin valor respiratorio), mientras que el año de ingreso se asoció con una menor mortalidad. La media de tiempo hasta la intubación fue de $2,2 \pm 3,6$ días en los pacientes que recibieron oxígeno convencional, $2,9 \pm 4$ días que recibieron VNI y 3 ± 5 días en los que fueron tratados con alto flujo de oxígeno ($p < 0,01$). El tiempo hasta la intubación difirió de forma significativa entre vivos y fallecidos ($0,51 \pm 1,8$ días VS $0,91 \pm 2,84$ días, $p < 0,001$). También mediante multivariante, el tiempo desde el ingreso en UCI hasta la intubación se asoció con una mortalidad más elevada (OR 1,38 IC95% 1,26 – 1,52 $p < 0,001$). Además, conforme avanzaban los días y se retrasaba la intubación por el uso de VNI, aumentaba el riesgo de mayor mortalidad. Se clasificó a los pacientes en intubación temprana o tardía según fueron intubados antes o después de las 24 horas de ingreso. Se observó mayor riesgo de mortalidad en la intubación tardía, independientemente del dispositivo utilizado (VNI: OR 2,18 IC95% 1,85-2,56; oxígeno alto flujo OR 1,73 IC95% 1,30-2,30 $p < 0,001$). En el análisis de propensión el resultado fue similar, mayor mortalidad en los pacientes con intubación tardía (OR 1,56 IC95% 1,44-1,70 $p < 0,001$). Los autores concluyen que existe una relación entre el retraso en la intubación desde el ingreso en UCI y una mayor mortalidad, independientemente de la terapia respiratoria utilizada.

Estudios que no muestran una relación entre mayor tiempo hasta la intubación y peor pronóstico

Entre los estudios que no han mostrado un peor pronóstico al retrasar la intubación en pacientes que reciben tratamiento con soporte ventilatorio no invasivo destacan:

- **Wood et al**²⁰⁵, diseñan un ensayo clínico unicéntrico, aleatorizando a 27 pacientes con insuficiencia respiratoria aguda de etiología mixta, en un servicio de urgencias a recibir ventilación no invasiva modo BiPAP (16 pacientes) frente a oxigenoterapia convencional (11 pacientes). El objetivo era determinar si el uso de VNI disminuía la necesidad de intubación y ventilación mecánica. Los pacientes que requirieron intubación fueron siete (43,8%) en el grupo de VNI y cinco (45,5%) en el grupo de oxigenoterapia convencional. El tiempo desde la llegada a urgencias hasta la intubación fue mayor en el grupo de los pacientes que recibieron VNI (26 ± 27 horas frente a $4,8 \pm 6,9$ horas, $p = 0,055$). Se observó una tendencia a mayor mortalidad hospitalaria en el grupo de pacientes con VNI (25% frente a 0%, $p = 0,123$). Los autores concluyen que el uso inicial de VNI en los servicios de urgencias puede producir un retraso en la intubación, con una mayor mortalidad en estos pacientes.
- **Kikuchi et al**²⁰⁶, compararon de forma retrospectiva dos grupos de pacientes separados en el tiempo (37 pacientes en cada grupo), antes y después de la elaboración e implementación de un protocolo para el uso de VNI en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda de etiología mixta. La comparación de los dos grupos de pacientes, muestra que la mortalidad hospitalaria disminuye del 22% al 5% ($p = 0,049$) tras la implantación del protocolo. Esto se acompaña de un descenso en el tiempo hasta la intubación de 4 a 2 días ($p = 0,11$). En los pacientes hipercápnicos, el tiempo hasta la intubación disminuye de 7 a 2 días ($p = 0,10$), con un descenso de mortalidad hospitalaria del 36% al 0% ($p = 0,04$); mientras que en los hipoxémicos el tiempo de intubación pasa de 3 a 2 días ($p = 0,48$) y la mortalidad hospitalaria del 13% al 8% ($p = 0,66$). Los autores concluyen que la utilización de un protocolo para el uso de ventilación no invasiva puede reducir la mortalidad en los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda.
- **Thille et al**²⁰⁷, en un estudio prospectivo realizado durante tres años, analizan 113 pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica de novo que recibieron soporte con ventilación no invasiva. Al inicio de VNI,

el 73% (82 pacientes) cumplían criterios de SDRA, 20% (16 pacientes) leve, 57% (47 pacientes) moderado y 23% (19 pacientes) grave. El porcentaje de fracaso de la VNI fue del 61% en aquellos con SDRA y 35% en el resto de etiologías ($p = 0,015$). El porcentaje de fracasos se incrementaba a medida que la gravedad del SDRA es mayor, con un 31% de intubados en el nivel leve, 62% en moderado y 84% en grave. En el grupo de SDRA leve y sin SDRA el fracaso de VNI fue del 34% y en el grupo de moderado y grave del 68%. De los intubados, 54% fueron intubados en las primeras 24 horas y el 46% después de 24 horas. La mortalidad general en UCI fue del 25%, siendo del 13% en pacientes sin criterios de SDRA, del 19% en caso de SDRA leve, 32% en moderado y 32% en grave, sin mostrar diferencias significativas. En caso de los intubados, la mortalidad en UCI fue del 46%. El retraso entre el inicio de la VNI y la intubación no influyó en los resultados entre vivos y fallecidos, con un tiempo hasta la intubación similar. En los pacientes con SDRA moderado o grave, la mortalidad en UCI fue similar en aquellos intubados tras fracaso de VNI que los intubados desde el inicio, sin diferencias significativas. Mediante regresión logística, los factores independientes asociados con fracaso de la VNI fueron la presencia de cáncer activo, shock, criterios de SDRA moderado/grave, deterioro del nivel de consciencia y bajo nivel de PEEP. Los autores concluyen que la VNI puede usarse como soporte ventilatorio inicial en pacientes con SDRA, ya que, aunque el porcentaje de intubados en caso de criterios graves fue elevado, el retraso en la intubación no influyó en la mortalidad.

- **Luo et al**²⁰⁸, en un estudio prospectivo, analizan 118 pacientes que ingresan en UCI por edema agudo de pulmón cardiogénico y reciben tratamiento con ventilación no invasiva. En 44 pacientes (37,3%) la VNI fracasó. La intubación fue más frecuente en los pacientes con un grado Killip IV (74,3% frente a 24,7%, $p < 0,001$). Del total de los pacientes intubados, 27 (61,4%) fueron intubados en las primeras 48 horas de inicio de VNI y 17 (38,6%) después de 48 horas. El motivo de intubación fue: 12 pacientes (27,3%) por parada cardiorrespiratoria, 12 (27,3%) por inestabilidad hemodinámica y 20 (45,4%) por incapacidad para corregir la

hipoxemia o distrés respiratorio persistente. La duración media de la VNI antes de la intubación fue de 30 ± 55 horas para la parada cardiorespiratoria, 21 ± 31 horas para inestabilidad hemodinámica y 59 ± 87 horas para los pacientes con incapacidad para corregir hipoxemia. La mortalidad en UCI fue del 21,2% y entre los pacientes intubados fue del 56,8%. Aunque de forma no significativa, se observa que el tiempo hasta la intubación en horas fue menor en los que sobrevivieron (7 horas frente a 51 horas, $p = 0,062$). Los autores concluyeron que, aunque no se demuestra una relación entre retraso y pronóstico, la diferencia entre las horas hasta la intubación eran lo suficientemente importantes para poder relacionar ambas variables.

- **Frat et al**¹⁷⁵, en un análisis post hoc de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizan 310 pacientes ingresados en UCI por insuficiencia respiratoria aguda a recibir oxigenoterapia convencional (94 pacientes), oxigenoterapia nasal de alto flujo (106 pacientes) o ventilación no invasiva (110 pacientes). Del total, 139 pacientes (45%) requirieron intubación. Por grupos, los pacientes intubados fueron: 44 (47%) de los que recibieron oxigenoterapia convencional, 40 (38%) oxígeno nasal de alto flujo y 55 (50%) del grupo de VNI. Los pacientes intubados presentaban más frecuentemente una frecuencia respiratoria mayor de 30 rpm ($p = 0,015$) y una ratio PaO_2/FiO_2 menor (154 mmHg frente a 211 mmHg, $p < 0,001$). La mediana de tiempo hasta intubación no difirió entre los vivos y los fallecidos en ninguno de los tres grupos (16 horas en el grupo VNI, 22 horas en el de alto flujo de oxígeno y 17 horas en el grupo de oxigenoterapia convencional). La conclusión de los autores es que los dos factores fundamentales que predicen el fracaso del paciente con fracaso respiratorio hipoxémico eran la frecuencia respiratoria a la hora y el volumen tidal elevado.

1.10.3. ESTUDIOS QUE COMPARAN INTUBACIÓN PRECOZ FRENTE A TARDÍA Y SU RELACIÓN CON EL PRONÓSTICO

En la literatura científica, varios estudios han analizado directamente la relación existente al comparar intubación precoz frente a tardía y pronóstico, destacando entre ellos, algunos estudios observacionales, como son:

- **Carratù et al**¹⁷⁴, analizan de forma prospectiva 122 pacientes ingresados en UCI con diagnóstico previo de EPOC y complicados con insuficiencia respiratoria crónica agudizada, que fueron tratados con ventilación no invasiva. Se dividió a los pacientes en tres grupos según el resultado de la VNI: grupo de éxito, fracaso precoz (muerte o intubación en las primeras 2 horas de VNI) o fracaso tardío (pacientes con mejoría inicial, que posteriormente presentan deterioro clínico y/o del intercambio gaseoso que precisa VNI de nuevo) con 99 pacientes (81%), 13 (11%) y 10 (8%), respectivamente. Al comparar el grupo de fracaso precoz con el grupo de éxito, se obtuvieron valores más altos en la escala de gravedad APACHE II y una puntuación más baja en la escala de coma de Glasgow. Así mismo, en el grupo de fracaso precoz la frecuencia respiratoria y cardiaca era mayor y el valor de pH menor. La comparación con el grupo de fracaso tardío no mostró resultados significativos. De los 23 pacientes con fracaso de la VNI, 16 fueron intubados y de estos, nueve pacientes fallecieron (56,2%) y del total de la muestra, 15 pacientes fallecieron (12% del total y 65% de los intubados). Del grupo de fracaso precoz, 7 pacientes fallecieron (53,8%) y del grupo de fracaso tardío, fallecieron 8 pacientes (80%). Los autores concluyen que la ventilación no invasiva evita la intubación en más del 80% de los pacientes EPOC con insuficiencia respiratoria aguda pero que el retraso de la intubación aumenta la mortalidad.
- **Purwar et al**²⁰⁹, en un estudio prospectivo realizado durante 6 meses, analizan 106 pacientes ingresados en UCI por insuficiencia respiratoria aguda y que reciben tratamiento con ventilación no invasiva. Se dividió a los pacientes en dos grupos según las pautas establecidas en las guías

de VNI de Chawla et al. El 40,6% (43 pacientes) se incluyó en el grupo 1 que eran aquellos pacientes con recomendación nivel 1 para el uso de VNI (edema agudo de pulmón, exacerbación de EPOC e inmunodeprimidos), y el 59,4% (63 pacientes) se incluyó en el grupo 2, que eran pacientes con recomendación nivel 2 (cirugía pulmonar o abdominal, neumonía grave y volet costal), nivel 3 (SDRA, asma, debilidad muscular, enfermedad intersticial y apnea del sueño) y otras recomendaciones de VNI (otras etiologías de fracaso respiratorio). El fracaso de la VNI se observó en el 35,8% del total de los pacientes, con un mayor porcentaje de fracaso en el grupo 2 que en el grupo 1 (41,3% frente a 27,9%, $p = 0,02$). Del total de intubaciones, el 31,6% (12 pacientes) se realizó en las primeras 2 horas y el 68,4% (26 pacientes) después de 2 horas. Los pacientes intubados en las primeras dos horas fueron 6,98% en el grupo 1 y 14,29% en el grupo 2. Los pacientes intubados después de 2 horas fueron 20,93% en el grupo 1 y 26,98% en el grupo 2. La mortalidad general fue del 25,5% y por grupos fue del 18,6% en el grupo 1 y del 30,2% en el grupo 2 ($p = 0,034$). Mediante análisis multivariante los factores independientes asociados con mortalidad fueron el nivel de APACHE II, el tiempo de VNI antes de intubación y el valor basal de PaCO_2 . Los autores concluyen que entre los factores predictivos independientes para mortalidad el tiempo de VNI antes de la intubación es un fuerte predictor de muerte.

- **Kangelaris et al**²¹⁰, realizaron un análisis secundario de un estudio prospectivo multicéntrico, el estudio VALID (Validation of biomarkers for Acute Lung Injury Diagnosis), realizado durante un periodo de 5 años y que incluía 2325 pacientes. El estudio incluyó 457 pacientes con IRA secundaria a SDRA de causa no traumática. Del total, 351 pacientes (77%) fueron intubados en las primeras 24 horas (intubación precoz) y del resto, el 34% (36 pacientes) requirieron intubación tardía (más de 48 horas) y 70 pacientes (15%) nunca fueron intubados. Los enfermos intubados inicialmente presentaban una ratio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor. Los pacientes no intubados inicialmente en comparación con el grupo de intubación precoz, recibieron VNI en mayor porcentaje (19% frente a 1%,

$p < 0,001$). En el grupo de no intubados inicialmente, no hubo diferencias en el porcentaje de pacientes que recibieron VNI (19% en ambos grupos). Los pacientes del grupo de intubación tardía comparados con los de intubación precoz, presentaban mayor mortalidad a los 60 días, mayor mortalidad hospitalaria, menos días libres de ventilador y mayor estancia en UCI. Así mismo, los pacientes del grupo de intubación tardía comparados con los nunca intubados, presentaban mayor mortalidad a los 60 días, mayor mortalidad hospitalaria, mayor estancia en UCI y menos días libres de ventilación mecánica. En el análisis de Cox, los pacientes del grupo de intubación tardía presentaban un mayor riesgo de mortalidad a los 60 días en comparación con los de intubación precoz (HR 2,37 IC-95% 1,32 – 4,24). Los autores concluyen que la intubación tardía de los pacientes con SDRA se asocia con una mayor mortalidad tanto a los 60 días como hospitalaria, así como una mayor estancia en UCI y más días de ventilación mecánica.

- **Duan et al**²¹¹ realizaron un estudio prospectivo con el objetivo de desarrollar y validar una escala para predecir el fracaso de la ventilación no invasiva en pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica. Para ello, establecen dos grupos de cohortes separadas en el tiempo. De la primera cohorte obtienen como resultado que las variables predictoras independientes de fracaso de la VNI medidas a la hora son frecuencia cardiaca, acidosis, nivel de consciencia, oxigenación y frecuencia respiratoria y así, establecen la escala que aplican a la segunda cohorte. Esta escala la denominan escala HACOR. Los pacientes con una puntuación mayor de 5 en dicha escala medida a la hora, presentaban una buena capacidad discriminante para el fracaso de la VNI, tanto en la población general como en las diferentes etiologías del fracaso respiratorio. Un hallazgo adicional fue que los pacientes que fueron intubados en las primeras 12 horas de iniciada la VNI tuvieron una mortalidad del 66%, mientras que, en los que se intubaron por encima de las 12 horas, la mortalidad fue del 79% ($p = 0,03$). La mediana de tiempo en el primer grupo hasta la intubación fue de 5 horas y de 53 horas en el segundo grupo ($p < 0,01$). Los autores concluyen que esta escala es

válida para detectar aquellos pacientes con fracaso de la VNI, en los que el retraso en la intubación muestra peor pronóstico.

- **Vaschetto et al**²¹² analizan en un estudio retrospectivo multicéntrico realizado en seis hospitales italianos durante un periodo de mes y medio, 537 pacientes con IRA hipoxémica secundaria a SDRA por COVID-19 y que fueron tratados con CPAP fuera de la UCI. Se dividió a los pacientes en dos grupos según si eran subsidiarios de intubación en caso de fracaso de la CPAP (397 pacientes) o presentaban orden de no intubación (140 pacientes). En el estudio existían criterios de intubación bien definidos. Del primer grupo, 180 pacientes (45,3%) presentaron fracaso de la VNI y fueron intubados e ingresados en UCI. En ambos grupos la duración de la CPAP fue similar, mientras que la estancia hospitalaria fue de 19 días en el grupo de tratamiento completo y de 11 días en el de orden de no IOT ($p < 0,0001$). La mortalidad intrahospitalaria a los 60 días global fue del 34%. La mortalidad intrahospitalaria a los 60 días para el grupo de tratamiento completo fue del 21% y del 73% en el grupo de orden no intubación ($p < 0,0001$). Dentro del grupo de tratamiento completo la mortalidad intrahospitalaria a los 60 días fue del 42% en los pacientes con fracaso y del 2% en los pacientes con éxito de la CPAP. La mediana de duración de la CPAP en pacientes que vivieron fue de 2 días y de 3 días en los que fallecieron ($p = 0,061$). La duración de la CPAP se mostró como factor independiente de mortalidad para aquellos pacientes que precisaron intubación (HR 1.094 IC-95% 1.010 – 1.184). La mortalidad hospitalaria a los 60 días fue mayor en los pacientes que recibieron CPAP durante más de 3 días previos a la IOT (incidencia acumulada 0,510 IC-95%: 0,393-0,615), en comparación a los que recibieron menos de 3 días (incidencia acumulada 0,350 IC-95%: 0,259 –0,441). Los autores concluyen que el retraso en la intubación es un factor de riesgo independiente asociado con la mortalidad de los pacientes con IRA hipoxémica secundaria a SDRA por COVID-19.
- **Papoutsis et al**²¹³ realizan una revisión sistemática y metanálisis sobre mortalidad y/o morbilidad en pacientes con neumonía COVID-19

sometidos a intubación precoz frente a tardía. Se incluyeron 12 estudios con un total de 8944 pacientes. Intubación precoz se definió como intubación dentro de las primeras 24 horas de ingreso en UCI y tardía como intubación después de 24 horas. Del total de pacientes, 7639 pacientes se intubaron de forma precoz y 1305 de forma tardía. Con respecto a la mortalidad, no se obtuvieron diferencias significativas en los pacientes con intubación precoz frente a tardía (45,4% frente a 39,1%, RR 1,07; IC-95% 0,99 a 1,15, $p = 0,08$). En relación a la duración de la VMI, se obtuvieron datos de seis estudios (1892 pacientes), sin obtener tampoco diferencias significativas al comparar intubación precoz y tardía (-0,58 días IC-95% -3,06 a 1,89, $p = 0,65$). Del mismo modo, la estancia en UCI tampoco fue significativa al comparar ambos grupos (- 1,83 días, IC-95% - 6,05 a 2,38, $p = 0,39$). Finalmente, en un análisis de subgrupos de ocho estudios, la mortalidad fue mayor en el grupo de intubación precoz que en el grupo de intubación tardía o pacientes no intubados (41,2% frente a 24,8%, RR 1,54 IC-95% 1,20 a 1,97, $p = 0,0007$). Los autores concluyen que el momento de la intubación parece no tener efecto sobre la mortalidad y morbilidad de los pacientes críticamente enfermos con COVID-19.

- **Vera et al**²¹⁴, analizan de forma prospectiva durante 5 meses (marzo a julio 2020), 183 pacientes con SDRA moderado-grave secundario a COVID-19 ingresados en UCI y que precisaron ventilación mecánica. Inicialmente, del total de pacientes, 124 (68%) fueron tratados con oxigenoterapia alto flujo o VNI, y posición en decúbito prono despierto si lo toleraban, mientras que 59 (32%) pacientes fueron intubados de manera precoz. Los pacientes se clasificaron en dos grupos según si fueron intubados antes de 48 horas, 88 pacientes (48%), o después de 48 horas, 95 pacientes (52%). La mortalidad en el grupo de menos de 48 horas fue del 18% (16 pacientes) y del 43% (43 pacientes) en el de más de 48 horas ($p < 0,001$). Mediante análisis multivariante las variables predictoras asociadas con mortalidad fueron la PaO₂/FiO₂ al ingreso (OR 0,52 IC-95% 0,31-0,86 $p = 0,01$), el tiempo hasta la intubación (OR 1,01 IC95% 1-1,01 $p = 0,02$), la edad (OR 1.01 IC-95% 1,00-1,01, $p < 0,001$) y

el uso de IECA (OR 12,37 IC95% 2,28-67,09, $p = 0,004$). Se realizó curva ROC para evaluar la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, tiempo hasta intubación y edad, con puntos de corte óptimos de 100 mmHg, 48 horas y 60 años, respectivamente. Además, mediante regresión logística se realizó análisis de cuatro subgrupos según $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mayor o menor de 100 mmHg) y momento de la intubación (antes o después de 48 horas) y los pacientes que tenían una $\text{PaFiO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ mmHg y fueron intubados después de 48 horas presentaban mayor riesgo de mortalidad (OR 5,2 IC-95% 1,46-18,46, $p = 0,011$) en comparación con los otros tres grupos. Los autores concluyen que los pacientes ingresados por COVID-19 con $\text{PaFiO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ mmHg e intubados tras 48 horas presentaban mayor mortalidad

1.10.4. OTROS ESTUDIOS

Finalmente, otros trabajos, tanto estudios observacionales como ensayos clínicos, han mostrado alguna evidencia sobre la relación entre una VNI prolongada y el pronóstico de los pacientes. Entre ellos destacan:

- **Delclaux et al**¹⁷¹, en un ensayo multicéntrico realizado durante un año y medio, aleatorizan 123 pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica a recibir VNI modo CPAP (62 pacientes) u oxigenoterapia estándar (61 pacientes). Del total, 102 pacientes presentaban lesión pulmonar aguda y 21 pacientes insuficiencia cardiaca aguda. La intubación fue necesaria en el 39,3% del grupo de oxigenoterapia convencional y en el 33,8% del grupo CPAP. La mortalidad hospitalaria fue del 35% y del 27%, respectivamente. Ningún resultado presentó diferencias estadísticamente significativas. En relación a los eventos adversos, 4 pacientes del grupo de CPAP presentaron parada cardiaca, tres de ellos en el momento de la intubación y uno en una desconexión de la VNI. Los autores concluyen que el uso de CPAP no redujo la necesidad de intubación ni mejoró la mortalidad. Sin embargo, la presencia de 4 pacientes con parada cardiaca en el momento de intubación o al retirar momentáneamente el soporte ventilatorio, hace

pensar en la necesidad de una intubación más temprana que hubiera evitado esta complicación.

- **Kang et al**²¹⁵ analizan de forma retrospectiva, mediante análisis de propensión, 175 pacientes ingresados en UCI por insuficiencia respiratoria aguda de etiología diversa. Todos los pacientes recibieron oxígeno con sistema nasal de alto flujo y requirieron intubación por fracaso del mismo. Se dividieron en dos grupos según las horas de retraso en la intubación, 130 pacientes fueron intubados antes de 48 horas y 45 pacientes después de 48 horas. Los pacientes del grupo de intubados precozmente presentaban mayor disfunción orgánica, según la escala SOFA, que el grupo de intubados después de 48 horas ($p = 0,007$). Aunque la mortalidad a los 28 días no difiere de forma significativa en los dos grupos, la mortalidad en UCI fue del 46,3% y por grupos fue más elevada en el grupo de intubación tardía (66,7%) que en el grupo intubación temprana (39,2%) [$p = 0,001$]. En el subgrupo seleccionado mediante análisis de propensión, la intubación precoz también se relaciona con mejor pronóstico (mortalidad OR 0,317 IC95% 0,143 – 0,700, $p = 0,005$). Los autores concluyen que el fracaso de la oxigenoterapia nasal de alto flujo puede producir un retraso en la intubación con peores resultados y aumento de la mortalidad en pacientes con insuficiencia respiratoria.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. Hipótesis y Objetivos

2.1. HIPÓTESIS

La ventilación no invasiva constituye una herramienta de uso frecuente para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda, fundamentalmente, en la exacerbación grave del paciente con EPOC y el edema pulmonar cardiogénico. El uso de este soporte respiratorio evita, en determinados casos, el uso de la ventilación mecánica invasiva y las complicaciones derivadas de la misma, pero retrasa la intubación endotraqueal en otros.

Nuestra hipótesis de trabajo se basa en que existe una relación entre el retraso en la intubación endotraqueal y el pronóstico de los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda en los que fracasa la ventilación no invasiva, con una peor evolución y mortalidad a medida que la VNI se prolonga.

2. Hipótesis y Objetivos

2.2. OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Analizar si el retraso en la intubación endotraqueal de los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda de cualquier etiología en los que fracasa la ventilación no invasiva influye en el pronóstico y evolución de los pacientes, pudiendo incrementar la mortalidad.

Objetivos secundarios:

- Analizar las características sociodemográficas, clínicas y evolutivas de los pacientes con fracaso de la VNI y que precisan intubación endotraqueal.
- Determinar si el momento de la intubación influye en el pronóstico y evolución de los pacientes.
- Establecer los factores de riesgo relacionados con la mortalidad de los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda que presentan fracaso de la ventilación no invasiva.
- Conocer si existe relación entre el retraso de la intubación con la evolución hospitalaria según el tipo y etiología de insuficiencia respiratoria.
- Determinar si existe una relación entre el retraso de la intubación y el pronóstico en un subgrupo de pacientes seleccionados mediante análisis de propensión apareado por variables relacionadas con la evolución.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo y ámbito del estudio

Estudio observacional y prospectivo, realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General Universitario José María Morales Meseguer de Murcia. La UCI de este centro hospitalario, adscrito al Servicio Murciano de Salud, es una unidad de tipo polivalente con capacidad para 18 camas, donde se atiende a pacientes críticos con patología médico-quirúrgica, coronaria y traumatológica.

Selección de pacientes

Se seleccionaron todos los pacientes que ingresaron en UCI con diagnóstico de insuficiencia respiratoria de cualquier etiología, o bien la desarrollaron durante su estancia, y recibieron tratamiento inicial con soporte ventilatorio no invasivo y, posteriormente, intubación endotraqueal por fracaso del mismo. El proceso de reclutamiento de los pacientes fue el comprendido entre el 1 de enero de 1997 y 31 de diciembre de 2017.

- **Criterios de inclusión.** El criterio de inclusión fundamental precisaba que los pacientes recibieran inicialmente soporte ventilatorio no invasivo, en cualquiera de sus modos, y posteriormente intubación endotraqueal tras fracaso del mismo. Además, los pacientes debían presentar las siguientes circunstancias:
 - Disnea o dificultad respiratoria grave asociada a presencia de fracaso respiratorio grave definido por:
 - Hipoxemia definida por un índice $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor de 250 mmHg.
 - Utilización activa de musculatura respiratoria accesoria (músculo esternocleidomastoideo, intercostales o respiración paradójica abdominal) y/o presencia de frecuencia respiratoria mayor de 30 rpm.

- Retención aguda o crónica de dióxido de carbono (PaCO_2 mayor de 45 mmHg) con pH arterial $< 7,35$.
- **Criterios de exclusión.** La presencia de las siguientes situaciones supuso la contraindicación para el empleo de la ventilación no invasiva, y por tanto la exclusión del paciente del estudio:
 - Respiración agónica o parada cardiorrespiratoria inminente.
 - Cirugía reciente facial, esofágica o de vía aérea superior.
 - Hemorragia digestiva alta activa grave.
 - Deterioro hemodinámico sin respuesta a drogas vasoactivas o arritmias ventriculares malignas.
 - Obstrucción fija y grave de la vía aérea superior.
 - Deformidad facial que impidiera la aplicación de cualquier mascarilla.
 - Coma que no fuera secundario a fracaso respiratorio (coma secundario a hipoglucemia, de causa neurológica o farmacológica). Estos pacientes fueron diagnosticados mediante historia clínica, exploración física y análisis de laboratorio. Se realizaba prueba de imagen mediante tomografía computarizada craneal cuando el paciente permanecía con deterioro del nivel de conciencia pese a niveles de pH y PaCO_2 normales.

Las siguientes condiciones clínicas no se consideraron criterios de exclusión:

- Deterioro del nivel de conciencia secundario a hipercapnia y/o hipoxemia.
- Secreciones respiratorias abundantes, siempre que el enfermo y el equipo de enfermería pudieran manejarlas de forma conveniente.

Tipo de ventilador, modo ventilatorio e interfaces

El soporte ventilatorio que recibieron todos los pacientes del estudio fue administrado mediante el uso de ventiladores específicos para VNI, según el criterio del facultativo y la disponibilidad de los mismos. Los tipos utilizados fueron los siguientes:

- BiPAP VISION™ (Ventilatory Support System. Respironics, Inc, Murrysville).
- BiPAP ST-D™ (Ventilatory Support System. Respironics, Inc, Murrysville).
- BiPAP V60™ (Philips Healthcare, Murrysville).
- BiPAP Carina™ (Dräger).

El modo ventilatorio inicial utilizado con más frecuencia fue doble nivel de presión, excepto en los pacientes que no toleraban de forma adecuada este modo al colocar la mascarilla, en los que se utilizaba de entrada CPAP. En los pacientes que presentaban deterioro del nivel de conciencia o patología respiratoria crónica, sólo se utilizaba doble nivel de presión.

Los niveles de presión positiva, tanto inspiratorios como espiratorios, fueron seleccionados según el deterioro clínico del paciente y según tolerancia a la terapia. Además, se tuvo en cuenta el nivel de fugas de la terapia, teniendo como objetivo niveles inferiores a 40-60 litros/minuto. Se colocaron, en todos los pacientes, apósitos coloides sobre las principales zonas de apoyo de la mascarilla para disminuir, en la medida de lo posible, la aparición de complicaciones cutáneas por presión.

La elección de la interfaz utilizada en cada paciente, tanto el tipo como el tamaño, dependía de las características clínicas, la fisonomía y la tolerancia del paciente tanto a la terapia como a la mascarilla. El tipo de interfaz utilizado con más frecuencia al inicio de la terapia fue la mascarilla oronasal, siendo sustituida por otros tipos como mascarilla nasal, total facial o tipo helmet cuando los pacientes presentaban intolerancia a la terapia, sensación de claustrofobia o complicaciones cutáneas.

La interfaz, el modo ventilatorio, así como los niveles de presión aplicados a los pacientes, fueron definidos según el criterio del facultativo responsable de cada caso, según el protocolo vigente en la unidad.

Protocolo de VNI

Todo paciente ingresado en la UCI que cumplía los criterios de inclusión, previamente definidos, se sometió a ventilación no invasiva.

El protocolo utilizado no ha sufrido modificaciones importantes a lo largo de los años del estudio, con características similares a lo publicado en la literatura científica y siendo editado con las revisiones pertinentes hasta la actualidad.

El protocolo de VNI se iniciaba colocando al paciente en posición semisentada a 45° y monitorizando de forma continua las constantes vitales, pulsioximetría, frecuencia cardíaca y respiratoria, presión arterial, diuresis y temperatura. Durante los primeros años del estudio, en los pacientes con riesgo de vómitos y broncoaspiración, fundamentalmente en los que presentaban deterioro del nivel de conciencia, se les colocaba sonda nasogástrica de forma preventiva para favorecer el vaciado gástrico y evitar dichas complicaciones. Posteriormente, a partir del año 2001, se dejó de utilizar esta medida tras evidenciar una tasa muy baja de estas complicaciones, ya que, además, las fugas aéreas con la sonda nasogástrica eran más difíciles de controlar.

Al inicio de la terapia, siempre que fuera posible, se le explicaba al paciente en qué consistía la ventilación no invasiva, así como los problemas e inconvenientes derivados de su uso. En cuanto a la programación, modo e interfaz utilizado con cada respirador se tuvo en cuenta la etiología y grado de severidad del cuadro respiratorio, la fisonomía del paciente, el nivel de tolerancia al modo ventilatorio e interfaz utilizada, así como el criterio del facultativo responsable.

Tras la elección de la mascarilla adecuada en cada caso, se aplicaba de forma manual por parte del médico o enfermera, sin fijar el arnés para intentar la adaptación del paciente con la mascarilla. Posteriormente, tras colocar la

maskarilla, se ponía en marcha el ventilador, siendo el modo más frecuentemente utilizado el doble nivel de presión.

El modo se iniciaba en espontáneo/timed, con una frecuencia respiratoria de rescate de 12 rpm y una presión positiva inspiratoria en la vía aérea (IPAP) inicial de 12 cmH₂O. Los niveles de IPAP se aumentaban de 2 a 3 cmH₂O cada 2-4 horas, según tolerancia, para lograr un volumen corriente mínimo de 4 ml/kg de peso ideal o un pH > 7,30, sin sobrepasar los 30 cmH₂O. Los niveles de IPAP se iniciaban con valores más altos en aquellos pacientes con coma hipercápnico, con un mínimo inicial de 15 cmH₂O. La presión positiva espiratoria en la vía aérea (EPAP) se iniciaba a 5 cmH₂O, subiendo los valores si era necesario, para compensar el nivel de presión positiva al final de la espiración intrínseca y para tratar la hipoxemia. La rampa inspiratoria (rise time) se programaba en la posición más elevada, para alcanzar la presión inspiratoria programada en el mínimo tiempo posible. La relación tiempo inspiratorio y espiratorio se programaba para que la espiración durase el doble que la inspiración, en el caso en que la VNI entrara en modo timed. La FiO₂ se modificaba para mantener saturación arterial de oxígeno por encima de 92% con FiO₂ menor de 50%. En pacientes con patología respiratoria crónica se utilizaba la mínima FiO₂ posible para mantener SpO₂ por encima de 85-88%. La gasometría de sangre arterial se obtenía en todos los pacientes antes de aplicar VNI, a la hora de su inicio y, posteriormente, cada 12 horas o si había cambios clínicos o se modificaban los parámetros del ventilador. Además, en aquellos pacientes con valores elevados de pCO₂ y deterioro del nivel de conciencia, se utilizaba la válvula exhalatoria tipo "plateau" (Respironics™, Inc, Murrysville), colocada al final de la tubuladura, próxima a la mascarilla.

Posteriormente, tras unos minutos de inicio de la VNI, se procedía a sujetar la mascarilla a la cabeza del paciente con un arnés, sin presionar excesivamente la piel de la zona de frente y nariz y evitando que el paciente se sintiera molesto con la sujeción. Además, se explicaba al paciente la forma de quitarse la mascarilla de forma urgente y de pedir ayuda.

Durante las primeras horas, los pacientes recibieron la terapia sin desconexiones ni interrupciones en ningún momento, mientras la hipoxia fuera

grave (FiO_2 mayor de 50% para mantener SpO_2 entre 92 y 95%) o si existía deterioro del nivel de conciencia, hasta que el paciente tuviera 15 puntos en la escala de Glasgow. En los casos de edema agudo de pulmón, sobre todo de causa hipertensiva con mejoría rápida de los síntomas, la retirada de la VNI se iniciaba de forma precoz.

Cuando la situación respiratoria del paciente mejoraba, es decir, presentaba adecuada oxigenación (SpO_2 mayor de 95% con FiO_2 menor de 40%) y frecuencia respiratoria menor de 25 rpm sin utilización de musculatura respiratoria accesoria, se iniciaba el destete de la VNI mediante dos estrategias diferentes. La primera de ellas consistía en ir disminuyendo los niveles de IPAP y de EPAP, 3 cmH_2O y 2 cmH_2O respectivamente cada hora, hasta alcanzar niveles de IPAP de 12 cmH_2O y EPAP de 5 cmH_2O , y si la oxigenación y la frecuencia respiratoria se mantenían estables, se suspendía la terapia. La otra estrategia consistía en la suspensión directa de la VNI en aquellos casos que presentaban una mejoría evidente con parámetros respiratorios normales. Tras el destete el paciente recibía oxigenoterapia simple a la misma concentración que previamente. Si posteriormente, la frecuencia respiratoria aumentaba entre 25-30 rpm se iniciaba oxigenoterapia con alto flujo mediante cánula nasal y humidificación activa, y si tras esta medida, la frecuencia respiratoria aumentaba por encima de 30 rpm, la saturación de oxígeno era inferior al 92% o el paciente presentaba signos de esfuerzo respiratorio, se reiniciaba la VNI y se procedía a un destete más lento, o bien a intubar al paciente.

El cambio del modo ventilatorio de doble nivel de presión a CPAP se hacía en aquellos pacientes que no toleraban flujos aéreos elevados secundarios a la IPAP, a pesar de disminuirla. En estos casos, el modo CPAP se iniciaba a 5 cmH_2O , elevando las presiones hasta un máximo de 15 cmH_2O , según tolerancia del paciente.

Los pacientes que presentaban intolerancia o agitación durante el uso de VNI, se manejaban inicialmente de forma no farmacológica. Tanto el facultativo como la enfermera responsables, intentaban que el paciente colaborase y estuviera tranquilo, bien modificando las presiones programadas, modificando la posición de la interfaz o sustituyéndola por otra si era necesario. Si a pesar de lo

anterior, continuaba la intolerancia o agitación se utilizaba terapia sedoanalgésica con los fármacos de uso habitual en la UCI. Entre los fármacos analgésicos se utilizaban preferiblemente opioides, como cloruro mórfico o fentanilo, y entre los sedantes, propofol y midazolam. Su uso se realizaba a dosis bajas, preferiblemente en bolos, y en casos de tensión arterial sistólica en el rango bajo de la normalidad (90-100 mmHg) las dosis usadas eran menores.

Fracaso de la VNI

Tras el uso de la VNI y fracaso de la misma en todos los pacientes del estudio, se procedía a la intubación endotraqueal y conexión a ventilación mecánica invasiva convencional.

Las causas de intubación fueron las siguientes:

- Empeoramiento o no mejoría de la insuficiencia respiratoria, incluso con riesgo de parada cardiorrespiratoria.
 - Frecuencia respiratoria mayor a 40 rpm a pesar de optimizar la ventilación.
 - Empeoramiento del intercambio gaseoso en las primeras 4-6 horas de terapia (descenso del valor previo de pH entre 0,05 y 0,1 con ascenso de PaCO₂ o descenso de la PaO₂/FiO₂ entre 30-50 puntos con respecto al valor basal al inicio de la terapia).
 - Ausencia de mejoría neurológica en pacientes con deterioro neurológico previo al inicio de VNI.
- Inestabilidad hemodinámica a pesar de fluidoterapia adecuada y dosis bajas de fármacos vasopresores (noradrenalina hasta 0,5 microgramos por kilo y por minuto).
- Arritmias ventriculares malignas no controladas con antiarrítmicos.
- Imposibilidad para manejo adecuado de secreciones respiratorias.
- Intolerancia a la ventilación no invasiva a pesar de dosis intermitentes de sedantes a dosis bajas.

- Coma secundario a causa estructural y no debido a insuficiencia respiratoria.
- Necesidad de cirugía urgente que precisara intubación endotraqueal.
- Necesidad de traslado a otro centro.

Una vez determinado el fracaso de la VNI y la necesidad de intubación endotraqueal se procedía a la misma mediante la administración de sedantes y relajantes musculares de acción rápida. Se utilizaron tubos endotraqueales con globo de baja presión, adecuándose el tamaño del tubo a la anatomía del paciente. Una vez intubado, se procedía a la conexión a la ventilación mecánica, utilizándose diferentes ventiladores, dependiendo de la disponibilidad de los mismos. Inicialmente, tras la intubación endotraqueal, los pacientes fueron ventilados en la modalidad asistida/controlada.

Generalmente, el modo ventilatorio utilizado de inicio era mediante volumen garantizado limitado por presión. El volumen programado en el ventilador era entre 6 y 8 mililitros por kilo de peso ideal, con una frecuencia respiratoria menor de 20 rpm y una relación inspiración / espiración adecuada a la patología del paciente. El nivel de presión espiratoria al final de la espiración (PEEP) utilizado de entrada dependía de la situación hemodinámica del paciente, con menores niveles en pacientes con hipotensión arterial, pero elevándose de forma progresiva dependiendo del nivel de hipoxemia del paciente y las presiones pulmonares desarrolladas durante la ventilación.

Los parámetros programados en el ventilador eran modificados según los datos aportados por la monitorización respiratoria, así como las gasometrías arteriales realizadas a los 30 minutos de la intubación y, posteriormente, dependiendo de la evolución clínica, según criterio del médico que atendía al paciente. El objetivo de los parámetros ventilatorios y de oxigenación era mantener la menor FiO_2 posible para mantener la SpO_2 por encima del 90%, así como una presión plateau menor de 30 cmH_2O .

Todos los pacientes precisaron sedación y analgesia en infusión continua a dosis necesarias para mantener una adecuada adaptación e interacción con el

ventilador. Los fármacos utilizados fueron preferentemente benzodiazepinas y propofol. Además, todos los pacientes recibían opiáceos en perfusión continua, morfina o fentanilo. El objetivo de la analgosedación utilizada era el alivio del dolor, la ansiedad, el estrés y, sobre todo, facilitar la aplicación de la ventilación mecánica artificial, así como para mantener un óptimo nivel de bienestar y de seguridad en nuestros pacientes. La mayoría de pacientes precisaron sedación ligera-moderada, pero los más hipoxémicos, con deterioro hemodinámico grave o con una clara asincronía respiratoria precisaron sedación profunda y el uso de miorelajantes. Para la relajación muscular se han utilizado diferentes fármacos, según el momento del estudio, pero el cisatracurio besilato en infusión continua ha sido el utilizado preferentemente.

Todos los pacientes precisaban radiografía de tórax tras la intubación endotraqueal y posteriormente según indicación del personal médico.

Una vez mejorada la situación clínica del paciente, se utilizaban criterios estándar para iniciar la desconexión de la VM, definidos por la presencia de todos los siguientes:

- Evidencia clínica de resolución o mejoría de la enfermedad subyacente.
- Corrección de la hipoxemia arterial: $\text{PaO}_2 > 60 \text{ mmHg}$ con $\text{FiO}_2 \leq 40\%$ y presión positiva espiratoria final (PEEP) $\leq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$.
- Ausencia de fiebre ($> 38^\circ\text{C}$) o hipotermia ($< 35^\circ\text{C}$).
- Hemoglobina sanguínea > 80 gramos por litro.
- Estabilidad hemodinámica.
- Nivel de conciencia conservado, sin efectos residuales de la sedación.

Cuando todos los criterios anteriores se cumplían, se intentaba la desconexión del ventilador, generalmente, mediante prueba con tubo en T diaria o mediante el uso de soporte de presión, vigilándose de forma estrecha al paciente para objetivar la aparición de algunos de los siguientes signos o síntomas de intolerancia:

- Saturación arterial de oxígeno por pulsioximetría $< 90\%$ con $FiO_2 \geq 40\%$.
- Frecuencia respiratoria ≥ 35 rpm.
- Frecuencia cardiaca ≥ 140 o < 50 lpm.
- Presión arterial sistólica > 200 o < 70 mmHg.
- Deterioro del nivel de conciencia o agitación.
- Signos clínicos de fatiga muscular respiratoria y/o aumento del trabajo respiratorio, como el uso de músculos respiratorios accesorios, movimiento paradójico del abdomen o retracción de los espacios intercostales.

En un plazo máximo de dos horas, si se comprobaba la ausencia de signos y síntomas de intolerancia, se procedía a la extubación del paciente y administración de oxígeno a través de una mascarilla convencional. Si el paciente no toleraba la prueba en T, se reconectaba de nuevo a la ventilación mecánica en modo asistido o presión de soporte y se realizaban pruebas diarias de tubo en T hasta la extubación del paciente. En muchas ocasiones, según las características del paciente y, siempre mediante consenso de los médicos de la UCI, cuando un paciente presentaba tres fracasos consecutivos de la prueba en T o presión de soporte, se procedía a la extubación facilitada mediante aplicación de VNI. También se ha utilizado la VNI en el paciente postextubado de alto riesgo de desarrollar insuficiencia respiratoria postextubación. Los pacientes con antecedentes de enfermedad respiratoria crónica con elevación de la $PaCO_2$ en la prueba en T o en el soporte de presión previa a la extubación se consideraban candidatos a recibir VNI, en modo doble nivel de presión, tras la extubación. Los pacientes que tras la extubación presentaban fracaso del weaning con insuficiencia respiratoria postextubación también eran subsidiarios de recibir VNI.

Aquellos pacientes que, tras un periodo de tiempo tras la intubación, entre 10 y 14 días, no se preveía la extubación en los días siguientes eran candidatos a recibir traqueostomía. La realización de la misma se realizaba mediante técnica percutánea realizada por el personal médico en la misma unidad. Se han realizado diferentes tipos de técnicas durante el periodo de estudio analizado, pero predominando siempre la técnica mediante dilatación traqueal.

Durante todo el periodo de estancia en UCI, el paciente ha seguido las medidas profilácticas recomendadas en cada momento para la prevención de la infección nosocomial.

Tratamiento farmacológico utilizado

Durante el ingreso, además del soporte ventilatorio no invasivo e invasivo, los pacientes recibieron tratamiento médico para las diferentes etiologías que motivaban la insuficiencia respiratoria o aquellas que desarrollaban durante su estancia en la unidad. Así mismo, todos los pacientes recibieron las medidas habituales de profilaxis del paciente crítico, enoxaparina para la prevención de la enfermedad tromboembólica e inhibidores de la bomba de protones (omeprazol o pantoprazol) o ranitidina para la prevención de las úlceras de estrés, excepto si existían contraindicaciones para su empleo.

3.2. VARIABLES ESTUDIADAS

Durante el estudio, se recogieron variables de carácter demográfico, clínico, analítico y relacionadas con el proceso evolutivo de los pacientes. Para ello, al ingreso y durante la estancia en la unidad se registraron, de forma horaria, las constantes vitales de los pacientes, como la tensión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, saturación arterial de oxígeno medida por pulsioximetría, puntuación en la escala de coma de Glasgow, temperatura corporal y diuresis.

Además, se registraron variables relacionadas con la terapia respiratoria como la duración (horas o días de VNI), los parámetros que se programaron (CPAP o BiPAP, IPAP, EPAP y FiO₂), el nivel de fugas del ventilador, así como las complicaciones relacionadas con la VNI (lesión cutánea, vómitos, distensión gástrica, intolerancia, aparición de tapón mucoso, neumonía, entre otras). En relación al fracaso de la VNI, se registraron las causas del mismo (incapacidad para corregir la hipoxia, complicaciones, secreciones abundantes, incapacidad para corregir taquipnea o inestabilidad hemodinámica), así como el momento del fracaso, medido en horas y en días.

Con respecto a las variables analíticas, se hicieron extracciones al ingreso, a diario o cuando era necesario, para determinar los parámetros de la gasometría arterial, así como de bioquímica, hemograma y coagulación. Además, se realizaron radiografías de tórax a diario o siempre que el enfermo lo precisaba según indicación médica.

Para estimar la gravedad y el fracaso orgánico de los pacientes, se emplearon escalas tales como el APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II), SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) y la escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). La escala SOFA es un sistema de evaluación de fallo multiorgánico, en la cual se valora el grado de disfunción o afectación de seis órganos o sistemas (respiratorio, cardiovascular, renal, hepático, hematológico y neurológico) [Tabla 1].

Tabla 1. Escala SOFA

Sistema	0	1	2	3	4
Respiratorio					
PaO ₂ /FiO ₂	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 (VM)	≤ 100 (VM)
SpO ₂ /FiO ₂	> 301	221-301	142-220	67-141	< 67
Hemodinámico					
TA media (mmHg)	Normal	< 70	Dopamina <5 Dobutamina	Dopamina >5 NA < 0,1	Dopamina >15 NA > 0,1
Renal					
Creatinina (mg/dl)	< 1,2	1,2 – 1,9	2 – 3,4	3,5 – 3,9 Diuresis <500	Diuresis < 200
Hepático					
Bilirrubina (mg/dl)	< 1,2	1,2 – 1,9	2 – 2,59	6 – 22,9	> 12
Hematológico					
Plaquetas	> 150000	≤ 150000	≤ 100000	≤ 50000	≤ 20000
Neurológico					
Escala Glasgow	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6

(TA: tensión arterial, NA: noradrenalina)

Para el cálculo del sistema respiratorio se utiliza preferentemente la PaO₂/FiO₂, reservando la SpO₂/FiO₂ cuando no se realiza gasometría arterial. Las dosis de fármacos vasoactivos se expresan en microgramos por kilo y por minuto y la diuresis en mililitros al día.

Para obtener la puntuación correspondiente de la escala SOFA, se tenían en cuenta los peores resultados obtenidos durante toda la estancia del paciente en UCI, mientras que, en el caso de las escalas APACHE II y SAPS II se consideraban los peores resultados en las primeras 24 horas de estancia.

Finalmente, se registraron la duración de la estancia y la supervivencia tanto en UCI como en el hospital, así como la mortalidad según el sistema SAPS II.

Todos los datos se han recogido de forma prospectiva a partir del inicio de la ventilación no invasiva y una vez finalizada la introducción de las variables de un paciente en la base de datos, desaparecía cualquier variable de identificación, manteniendo así la base anónima para su procesamiento.

Definición de las variables estudiadas

- **Año de ingreso.** Variable categórica policotómica ordenada definida como el año en el que un paciente ingresa en UCI.
- **Mes de ingreso.** Variable categórica policotómica ordenada definida como el mes en el que un paciente ingresa en UCI.
- **Edad.** Variable numérica continua definida como la edad de los pacientes medida en años.
- **Género.** Variable categórica dicotómica definida por la condición masculina o femenina del paciente ingresado en UCI.
- **Índice de masa corporal (IMC).** Variable numérica continua. Se calcula dividiendo el peso del paciente (en kilogramos) entre la talla en metros cuadrados (kg/m^2). Derivada del IMC, se analiza también la variable **obesidad**, cualitativa dicotómica definida como la presencia de un IMC mayor o igual a $30 \text{ kg}/\text{m}^2$.
- **APACHE II.** Variable cuantitativa discreta definida por el valor obtenido al calcular mediante esta escala, el nivel de gravedad del paciente en las primeras 24 horas de ingreso en UCI.
- **SAPS II.** Variable cuantitativa discreta definida por el valor obtenido al calcular mediante esta escala, el nivel de gravedad del paciente en las primeras 24 horas de ingreso en UCI.
- **Procedencia del ingreso.** Variable categórica dicotómica definida por la ubicación desde la que el paciente ingresó en UCI.
 - Urgencias
 - Planta de hospitalización
- **Fumador.** Variable categórica dicotómica definida por la presencia o no de consumo activo de tabaco al ingreso.

- **Exfumador.** Variable categórica dicotómica definida por la suspensión del hábito tabáquico, como mínimo, durante los 12 meses previos al ingreso en UCI.
- **Antecedente de diabetes mellitus.** Variable categórica dicotómica definida por la presencia o no, de diagnóstico previo de diabetes mellitus.
- **Antecedente de inmunosupresión.** Variable categórica dicotómica definida por la existencia o no de cualquier causa que produzca disminución de la respuesta inmunológica ante la infección, previa al ingreso en UCI. Estas causas pueden ser: tratamiento con inmunosupresores, esteroides a dosis elevadas o durante un periodo de tiempo largo, enfermedad hematológica maligna o cáncer de órgano sólido diseminado, no siendo incluido el síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida.
- **Antecedente de cáncer.** Variable categórica dicotómica definida por la presencia de enfermedad neoplásica como cáncer de órgano sólido diseminado, linfoma, leucemia, mieloma múltiple y síndrome mielodisplásico.
- **Antecedente de EPOC.** Variable categórica dicotómica definida por la presencia o no de diagnóstico previo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica según la definición de la SEPAR (Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio).
- **Antecedente de SIDA.** Variable categórica dicotómica definida por la presencia o no de diagnóstico previo de síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida.
- **Índice de comorbilidad de Charlson.** Variable cuantitativa discreta definida por el valor obtenido en el índice de Charlson, calculándose a partir de la edad y las comorbilidades del paciente.
- **Nivel de dependencia.** Variable numérica discreta definida por la presencia de incapacidad para realizar alguna de las tareas básicas (aseo personal, vestirse o comer). La puntuación puede ser de cero a tres, obteniendo un valor cero si el paciente es capaz de realizar estas tres actividades de forma autónoma, y valores de uno, dos o tres según la suma de las incapacidades de estas tres actividades.

- **Tipo de IRA.** Variable categórica dicotómica definida, según los antecedentes del paciente, en dos tipos de IRA:

- IRA “de novo” cuando el episodio agudo se produce en pacientes sin antecedentes de insuficiencia respiratoria.
- IR crónica agudizada cuando el episodio agudo se produce en pacientes con antecedentes de insuficiencia respiratoria crónica.

- **Etiología de la IRA.** Variable categórica policotómica definida por las diferentes etiologías que desencadenaban la insuficiencia respiratoria. Se han dividido en las siguientes:

- Neumonía.
- SDRA.
- IRA postextubación.
- ICA.
- EPOC.
- Crisis asmática.
- SOH.
- Otras causas hipercápnicas.
- Otras causas hipoxémicas.

Para algunas de las comparaciones, los grupos etiológicos se han agrupado, diferenciándose en:

- IRA de novo: agrupando los pacientes con neumonía o SDRA sin insuficiencia respiratoria previa.
- IRC agudizada: agrupando a los pacientes con insuficiencia respiratoria previa y crónica que ingresan por una agudización de la sintomatología respiratoria.
- EAPc: insuficiencia cardíaca aguda sin insuficiencia respiratoria previa.
- Otras causas hipoxémicas: agrupa a una miscelánea de pacientes con diferentes cuadros clínicos y desarrollo de insuficiencia respiratoria aguda sin previa patología cardiorrespiratoria.

- IRA postextubación: cualquier paciente que muestra insuficiencia respiratoria en las primeras 48 horas tras ser extubado.

- **Tipo de neumonía.** Variable cualitativa dicotómica definida por el tipo de neumonía que presentaban los pacientes. Se ha dividido en dos grupos:

- Neumonía adquirida en la comunidad.
- Neumonía hospitalaria.

- **Nivel de afectación de la neumonía.** Mediante dos variables se ha medido el grado de afectación de la neumonía.

- Afectación pulmonar. Variable cualitativa dicotómica definida por la afectación de un pulmón o ambos pulmones.
- Afectación lobular. Variable cualitativa dicotómica definida por la afectación de un solo lóbulo pulmonar o varios.

- **Tipo de microorganismo.** Variable cualitativa policotómica definida por el tipo de microorganismo aislado en los pacientes diagnosticados de neumonía.

- **Etiología de SDRA.** Variable cualitativa policotómica definida por las diferentes causas que conducían a SDRA:

- Séptico.
- Postquirúrgico.
- Traumático.

- **Tipo de EPOC.** Variable cualitativa dicotómica definida por el tipo de EPOC que presentaban los pacientes con exacerbación aguda de EPOC como causa de IRA:

- Bronquitis crónica.
- Enfisematoso.

- **Tipo de asma.** Variable cualitativa dicotómica definida por el tipo de asma que presentaban los pacientes:

- Extrínseco.
 - Intrínseco.
- **Tipo de cardiopatía.** Variable cualitativa policotómica definida como el tipo de cardiopatía que presentaban los pacientes con insuficiencia cardiaca como causa de la IRA:
- Miocardiopatía.
 - Valvulopatía.
 - Ambas patologías (miocardiopatía y valvulopatía).
- **Causas de fracaso VNI.** Variable cualitativa policotómica definida por las diferentes causas que conducían al fracaso de la VNI:
- Incapacidad para corregir hipoxia.
 - Incapacidad para corregir taquipnea o disnea.
 - Inestabilidad hemodinámica.
 - Complicaciones de la VNI.
 - Incapacidad para el manejo de secreciones.
- **Momento fracaso de la VNI en horas.** Variable cualitativa policotómica definida por el momento del fracaso de la VNI agrupado en horas.
- Fracaso en la primera hora.
 - Fracaso entre 1-12 horas.
 - Fracaso entre 12-24 horas.
 - Fracaso entre 24-48 horas.
 - Fracaso más de 48 horas.
- **Momento fracaso de la VNI en días.** Variable cuantitativa discreta definida por el momento del fracaso de la VNI en días.
- **Momento de la intubación.** Variable cuantitativa continua definida por el momento de la intubación desde el inicio de la VNI, medido en horas y días.
- **Tipos de respirador.** Variable cualitativa policotómica definida por el tipo de respirador de VNI utilizado.

- Ventilador VISION™.
- Ventilador ST-D™.
- Ventilador V60™.
- Ventilador Carina™.

- **Modo ventilatorio.** Variable cualitativa dicotómica definida como el modo ventilatorio usado al inicio y al final de la VNI.

- CPAP
- BiPAP.

- **Interfaz.** Variable categórica policotómica definida como la interfaz usada al inicio y al final de la VNI.

- Mascarilla oronasal.
- Mascarilla total facial.
- Mascarilla nasal.
- Casco o helmet.

- **Días de VNI.** Variable numérica continua definida por los días que el paciente recibe VNI.

- **Horas de VNI.** Variable numérica continua definida por el total de horas que el paciente recibe VNI.

- **IPAP.** Variable numérica continua definida como la presión positiva inspiratoria, medida en mmHg, utilizada en la VNI. Se han medido dos niveles de IPAP, al inicio de la VNI y la máxima utilizada durante toda la terapia.

- **EPAP.** Variable numérica continua definida como la presión positiva espiratoria, medida en mmHg, utilizada en la VNI. Se han medido dos niveles de EPAP, al inicio de la VNI y la máxima utilizada durante toda la terapia.

- **FIO₂.** Variable numérica continua definida como la fracción inspiratoria de oxígeno, medida en tanto por ciento, utilizada en la VNI. Se han medido dos niveles, la FIO₂ al inicio de la VNI y la máxima utilizada durante toda la terapia.

- **Nivel de fugas.** Variable numérica continua definida como el valor de fugas de la VNI, medida en litros por minuto, durante la monitorización horaria de las mismas. En el estudio se ha determinado el nivel mínimo y el nivel medio de fugas durante la terapia.

- **Lactato sérico.** Variable cuantitativa continua definida por el valor de lactato medido en milimoles por litro (mmols/l). Se han obtenido dos valores durante la evolución clínica, al inicio y a la hora de inicio de la VNI.

- **Tensión arterial.** Variable cuantitativa continua definida como el valor de la tensión arterial medida en dos niveles, tensión arterial sistólica y tensión arterial media. Se han obtenido dos valores de ambas tensiones (sistólica y media) durante la evolución clínica, al inicio y a la hora de inicio de la VNI.

- **Frecuencia cardiaca.** Variable cuantitativa discreta definida por el valor de frecuencia cardiaca medida en latidos por minuto. Se han determinado dos valores de esta variable, al inicio y a la hora de inicio de la VNI.

- **Frecuencia respiratoria.** Variable cuantitativa discreta definida por el valor de la frecuencia respiratoria medida en respiraciones por minuto. Se han determinado dos valores de esta variable durante la evolución clínica, al inicio y a la hora de inicio de la VNI.

- **pH arterial.** Variable cuantitativa continua definida como el logaritmo decimal de la concentración molar de los iones hidrógeno en sangre arterial. Se han medido dos valores de esta variable durante la evolución clínica, al inicio y a la hora de inicio de la VNI.

- **PaCO₂.** Variable cuantitativa continua definida como los niveles de presión arterial de dióxido de carbono medido en mmHg. Se han medido dos valores de esta variable durante la evolución clínica, al inicio y a la hora de inicio de la VNI.

- **Bicarbonato sérico.** Variable cuantitativa continua definida como el valor de bicarbonato en suero medido en miliequivalentes por litro. Se han determinado dos valores de esta variable durante la evolución clínica, al inicio y a la hora de inicio de la VNI.

- **PaO₂/FiO₂.** Variable numérica continua definida como el valor obtenido al dividir la presión arterial de oxígeno entre la fracción inspirada de oxígeno. Se han medido dos valores de esta variable durante la evolución clínica, al inicio y a la hora de inicio de la VNI.

- **Escala de Coma Glasgow (ECG).** Variable cuantitativa discreta definida por la puntuación obtenida al valorar el nivel de conciencia mediante la escala de coma de Glasgow. Se han medido dos valores de esta variable durante la evolución clínica, al inicio y a la hora de inicio de la VNI.

- **Escala HACOR a la hora de inicio de VNI.** Variable cuantitativa discreta definida como la puntuación obtenida en la escala HACOR al sumar cada una de las diferentes variables que conforman esta escala a la hora de iniciada la VNI.

- **Shock al inicio de la VNI.** Variable cualitativa dicotómica definida como la presencia o no, de hipotensión arterial e hipoperfusión tisular, precisando fármacos vasoactivos al inicio de la VNI.

- **Complicaciones VNI.** Variable cualitativa dicotómica definida como la presencia o no de complicaciones relacionadas con el uso de la VNI. Dichas complicaciones se clasifican como variables categóricas dicotómicas y son las siguientes:

- Lesión cutánea: aparición de lesiones en región nasofrontal por presión de la mascarilla. Medición objetiva por visión directa.
- Irritación ocular: presencia de enrojecimiento y/o prurito conjuntival. Medición objetiva por visión directa y subjetiva por el paciente.
- Claustrofobia: malestar del paciente secundario a la mascarilla o al flujo de aire que dificulta la ventilación. Medición subjetiva por el paciente.
- Intolerancia total: definida como la incapacidad del paciente para continuar con la terapia ventilatoria, por no colaborar o por rechazo de la mascarilla, precisando interrupción de la misma.

- Distensión gástrica: aumento del aire en el estómago. Medición subjetiva del paciente y objetiva por presencia de aire gástrico en radiografía simple y/o aumento del perímetro abdominal.
- Vómitos: emisión del contenido gástrico durante la terapia ventilatoria. Medición objetiva por visión directa.
- Broncoaspiración: entrada de contenido gástrico a la vía aérea superior o inferior tras el vómito, que ocasiona un aumento o empeoramiento de los síntomas respiratorios.
- Neumonía: aparición de infiltrado pulmonar persistente en radiografía de tórax y síndrome infeccioso que lleva al inicio de antibioterapia.
- Neumotórax: presencia de aire dentro de la cavidad pleural. Medición objetiva por radiografía de tórax.
- Tapón mucoso: aparición de secreciones que producen un tapón a nivel faríngeo y que impiden la ventilación. Medición objetiva por visión directa.
- Síndrome coronario agudo: desarrollo de síndrome coronario con presencia de dolor torácico, cambios en el electrocardiograma o elevación de enzimas cardíacas durante el periodo de ventilación.

- **Número de complicaciones.** Variable cuantitativa discreta definida el número total de complicaciones relacionadas con la ventilación no invasiva.

- **Dispositivos invasivos y terapias utilizadas durante la estancia en UCI.** Variables cualitativas dicotómicas definidas como la utilización o no de cada dispositivo o terapia durante el ingreso en UCI:

- Catéter venoso central.
- Catéter arterial.
- Catéter venoso central periférico.
- Nutrición enteral.
- Nutrición parenteral.
- Traqueostomía.
- Terapia continua de reemplazo renal.
- Oxígeno alto flujo.
- Monitorización invasiva.

- Marcapasos transitorio.
- Necesidad de transfusión de hemoderivados.
 - Concentrados de hematíes.
 - Concentrados de plaquetas.
 - Plasma fresco congelado.

- **Escala SOFA.** Variable numérica discreta definida como el valor obtenido al calcular la escala SOFA, mediante la afectación de los diferentes órganos y sistemas incluidos en dicho índice. El índice SOFA que se ha analizado ha sido el máximo calculado en tres momentos de la evolución de los pacientes, al ingreso en UCI, durante la VNI y durante toda la estancia en UCI.

Las siguientes variables analizadas son los diferentes órganos y sistemas afectados que forman parte del índice SOFA. De todas ellas, se ha registrado la peor puntuación obtenida en dos periodos, durante el periodo de VNI, así como durante toda la estancia en UCI.

- Afectación cardiovascular. Variable numérica discreta.
- Afectación hematológica. Variable numérica discreta.
- Afectación hepática. Variable numérica discreta.
- Afectación neurológica. Variable numérica discreta.
- Afectación renal. Variable numérica discreta.
- Afectación respiratoria. Variable numérica discreta.

- **Complicaciones infecciosas.** Variable cualitativa policotómica definida como el desarrollo de alguna complicación infecciosa durante el ingreso en UCI. Se han analizado las siguientes complicaciones:

- Síndrome febril sin foco.
- Neumonía asociada a ventilación mecánica.
- Bacteriemia.
- Infección urinaria.
- Infección respiratoria (no NAVM).
- Neumonía en pacientes no intubados.
- Otras.

Para la clasificación de estas complicaciones se han utilizado las definiciones empleadas en el estudio ENVIN-HELICS²¹⁶.

- **Volumen tidal.** Variable cuantitativa continua definida como la cantidad de volumen inspiratorio programado en el ventilador por kilo de peso ideal del paciente. El valor analizado es la media del nivel programado en las primeras 48 horas de VM.

- **PEEP.** Variable cuantitativa discreta definida como la presión positiva al final de la espiración programada en el ventilador. El valor analizado es la media del valor programado en las primeras 48 horas de VM.

- **Presión plateau.** Variable cuantitativa discreta definida como la presión en la pequeña vía aérea y el alveolo al final de la inspiración. El valor analizado es la media del valor monitorizado en las primeras 48 horas de VM

- **Estancia en UCI.** Variable cuantitativa continua definida como el número de días de ingreso en UCI.

- **Estancia hospitalaria.** Variable cuantitativa continua definida como el número de días de ingreso hospitalario.

- **Mortalidad en UCI.** Variable cualitativa dicotómica definida por el estado del paciente al alta de UCI, vivo o muerto.

- **Mortalidad hospitalaria.** Variable cualitativa dicotómica definida por el estado del paciente al alta del hospital, vivo o muerto.

3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas se expresan, según su distribución normal o no normal, como medias \pm desviación estándar, mediana y rango (primer y tercer cuartil). Las variables categóricas se expresan como frecuencias absolutas y relativas.

Se ha realizado un análisis univariante que evalúa la asociación entre las diferentes variables analizadas con la mortalidad hospitalaria. El análisis de la relación entre dos variables categóricas se realizó mediante la prueba Ji^2 de Pearson o el test exacto de Fisher, y el test Ji^2 de tendencia lineal si una de las variables presentaba más de dos opciones y, una de ellas, era una variable ordenada.

Para identificar variables con distribución normal, fue utilizada la prueba de Kolmogorov-Smirnow, y cuando esto se cumplía, la comparación entre una variable cualitativa de dos opciones y una cuantitativa se realizaba mediante la prueba de T de Student para datos independientes. De igual forma, se aplicaba una prueba de comparación de medias apareadas para comparar las variables durante la evolución de los pacientes. Para comparar las variables sin distribución normal se utilizaron pruebas no paramétricas: prueba de Mann-Whitney para datos independientes y Wilcoxon para datos apareados.

Además, las variables que fueron significativas en el modelo univariante, las consideradas fundamentales o las detectadas en estudios previos como predictores independientes para evolución hospitalaria de los pacientes, fueron incluidas en un modelo de regresión logística. De esta forma, fueron calculadas las odds ratio (OR) con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

La predicción de la evolución hospitalaria mediante el tiempo entre el inicio de la VNI y el momento de la IOT, se ha realizado mediante el cálculo del área bajo la curva con sus intervalos de confianza al 95% de las curvas ROC.

Por último, se ha analizado la relación entre el momento de intubación, agrupado en tramos, y la evolución hospitalaria, mediante un análisis de propensión apareado por nivel de la escala HACOR a la hora de VNI, edad,

género, tipo de IRA (hipoxémica o IRC agudizada), SOFA al ingreso en UCI; SAPS II, inmunosupresión, diagnóstico previo de cáncer, procedencia del paciente (urgencias o planta) e índice de Charlson.

Todos los análisis se han realizado mediante contraste bilateral y se han considerado significativos los valores de p igual o menor de 0,05. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 25.0 (IBM, Armonk, NY) y R versión 3.4.0 (Copyright 2017 The R Foundation for Statistical Computing Platform).

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS

Pacientes estudiados

Durante el periodo de estudio ingresaron en UCI 23574 pacientes, de los cuales, 4712 (20%) recibieron VNI. El total de episodios tratados con VNI fue 4830, ya que un mismo paciente podía recibir VNI por dos causas diferentes de insuficiencia respiratoria o en dos momentos diferentes durante su estancia hospitalaria, al precisar reingreso en UCI. De ellos, en este estudio, se han analizado 885 (18,7%) pacientes con IRA de diferentes etiologías, tratados con ventilación no invasiva e intubados tras el fracaso de la misma.

Fecha del ingreso

En la tabla 2 se muestra la distribución de los pacientes analizados según el año y mes de su ingreso en UCI. Con respecto al año, se observa que el porcentaje más elevado de ingresos fue en 2003 y 2010, con un 6,6% y 6,4%, respectivamente, y en cuanto al mes de ingreso, el mayor porcentaje de ingresos se observa durante los meses de enero y marzo, con un 11,1% y un 10,1%, respectivamente.

Tabla 2. Distribución de los pacientes según año y mes de estudio

Año Ingreso	Mes ingreso		n	%	
	n	%			
1997	25	2,8	Enero	98	11,1
1998	33	3,7	Febrero	83	9,4
1999	27	3,1	Marzo	89	10,1
2000	34	3,8	Abril	70	7,9
2001	50	5,6	Mayo	76	8,6
2002	44	5	Junio	64	7,2
2003	58	6,6	Julio	65	7,3
2004	32	3,6	Agosto	53	6
2005	50	5,6	Septiembre	77	8,7
2006	47	5,3	Octubre	61	6,9
2007	42	4,7	Noviembre	65	7,3
2008	56	6,3	Diciembre	84	9,5
2009	50	5,6			
2010	57	6,4			
2011	49	5,5			
2012	49	5,5			
2013	38	4,3			
2014	34	3,8			
2015	34	3,8			
2016	42	4,7			
2017	34	3,8			

(n: número, %: porcentaje)

Además, agrupando a los pacientes en tres periodos según los años de su ingreso en UCI, se evidencia un mayor porcentaje de pacientes analizados en el segundo periodo de estudio. Durante el primer periodo comprendido entre los años 1997 y 2003 fueron estudiados 271 pacientes (30,6%), entre 2004 y 2010 un total de 334 pacientes (37,7%) y en el tercer periodo, entre 2011 y 2017, 280 pacientes (31,6%).

Edad, género, IMC y nivel de gravedad

La edad media de los pacientes estudiados fue de $63,1 \pm 16,1$ años, con un rango entre 12 y 89 años. En relación al género, 541 pacientes eran hombres (61,1%) y 344 (38,9%) eran mujeres. El IMC medio de los pacientes fue de $28,7 \pm 5,3$ kg/m², rango entre 15,8 y 56 kg/m².

Se utilizaron los índices APACHE II y SAPS II, medidos en las primeras 24 horas de estancia en UCI, para evaluar el nivel de gravedad de los pacientes. El valor medio del índice APACHE II fue de $23,8 \pm 7,7$ puntos, con un rango entre 8 y 53 y el valor medio del índice SAPS II fue de $49,4 \pm 15,4$ puntos, con un rango entre 16 y 107.

Procedencia de los pacientes

En este estudio, según el lugar de procedencia de los pacientes antes de su ingreso en UCI, se observa que 496 (56%) procedían de planta de hospitalización y el resto, 389 (44%) del área de urgencias. En los pacientes que procedían de planta, el tiempo antes de ingresar en UCI fue de 4 días de mediana (RIC 2,11 días).

Antecedentes personales de los pacientes

En la tabla 3 se muestran los antecedentes personales y comorbilidades de interés de los pacientes del estudio.

Tabla 3. Antecedentes personales previos

Antecedentes personales	n	%
Exfumador	341	38,5
Diabetes mellitus	276	31,2
Obesidad	249	28,1
Inmunosupresión	202	22,8
Fumador	199	22,5
Cáncer	149	16,8
EPOC	138	15,6
SIDA	18	2

(EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, n: número, %: porcentaje, SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida)

El índice de Charlson muestra un valor de mediana de 2 puntos (RIC 0,2) y la distribución del valor del índice de Charlson en los pacientes analizados se encuentra representada en la tabla 4.

Tabla 4. Distribución según índice de Charlson

Índice de Charlson	n	%
0	274	31
1	167	18,9
2	227	25,6
3	98	11,1
4	42	4,7
5	6	0,7
6	33	3,7
≥ 7	38	4,2

(n: número, %: porcentaje)

Setecientos veinticinco pacientes (81,9%) presentaban completa independencia para la realización de tareas básicas, 117 (13,2%) presentaban dependencia para realizar una tarea básica, 37 (4,2%) dependencia para dos tareas básicas y el resto, 5 pacientes (0,6%) dependencia para tres tareas básicas.

Tipos y etiología de la insuficiencia respiratoria aguda

El tipo de insuficiencia respiratoria aguda más frecuente fue la hipoxémica, observándose en 703 pacientes (79,4%), mientras que el resto (20,6%) presentaban IRC agudizada. De los pacientes con IRC agudizada, 98 (11,1%) presentaban criterios de bronquitis crónica, 40 pacientes (4,5%) estaban diagnosticados de EPOC, 15 pacientes (1,7%) de insuficiencia cardíaca crónica, 7 pacientes (0,8%) de síndrome hipoventilación obesidad, asma en 4 (0,5%), bronquiectasias en un paciente y 17 enfermos (1,9%) presentaban otras causas de patologías restrictivas.

Las etiologías de la IRA que motivaron el uso de VNI se muestran en la tabla 5. Doscientos cincuenta y nueve (29,3%) de los pacientes presentaban neumonía, seguido del SDRA (19%), otras causas hipoxémicas (15,9%), IRA postextubación (14,4%) e insuficiencia cardiaca aguda (14%).

Tabla 5. Etiología de la IRA

Etiología	n	%
Neumonía	259	29,3
SDRA	168	19
Otras causas hipoxémicas	141	15,9
IRA postextubación	127	14,4
ICA	124	14
EPOC	35	4
Crisis asmática	12	1,4
Otras causas hipercápnicas	12	1,4
SOH	7	0,8

(EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ICA: insuficiencia cardiaca aguda, n: número, %: porcentaje, SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo, SOH: síndrome obesidad hipoventilación)

Características de las neumonías

De los 259 pacientes que presentaban neumonía como etiología de la IRA, en 192 (74,1%) fue adquirida en la comunidad, mientras que en el resto (25,9%) la neumonía era hospitalaria.

En relación a las características de la neumonía, 110 pacientes (42,5%) presentaban afectado un pulmón y 149 (57,5%) ambos pulmones, 211 pacientes (23,8%) tenían afectación de varios lóbulos pulmonares, 48 (18,5%) un solo lóbulo y 15 pacientes (5,8%) presentaban empiema.

En 120 pacientes (46,3%) se aisló algún tipo de microorganismo, siendo el más frecuente el *Streptococcus pneumoniae* en 33 enfermos (27,5%). El resto de gérmenes aislados se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Tipo de microorganismo aislado

Microorganismo	n	%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	33	27,5
Virus H1N1	17	14,2
<i>Aspergillus spp.</i>	16	13,3
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	9	7,5
Virus varicela-zóster	6	5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	5
<i>Legionella</i>	5	4,2
<i>Haemophilus influenzae</i>	3	2,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	1,7
<i>Streptococcus spp.</i>	2	1,7
<i>Estreptococcus viridans</i>	2	1,7
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	1,7
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2	1,7
CMV	2	1,7
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	2	1,7
<i>Pneumocystis carinii</i>	1	0,8
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0,8
<i>Actinomyces</i>	1	0,8
Herpes virus	1	0,8
<i>Escherichia coli</i>	1	0,8
<i>Scedosporium apiospermum</i>	1	0,8
<i>Nocardia</i>	1	0,8
<i>Serratia marcescens</i>	1	0,8
VRS	1	0,8
<i>Aspergillus spp. + pseudomona aeruginosa</i>	1	0,8

(CMV: citomegalovirus, n: número, %: porcentaje, VRS: virus respiratorio sincitial)

Características de otras etiologías

Respecto a los 168 pacientes que presentaban SDRA como etiología de la IRA, en 126 (75%) fue de origen séptico, en 59 (35,1%) postquirúrgico y en 10 (6%) traumático. De los 35 pacientes con exacerbación aguda de EPOC que determina el uso de la VNI, 25 (71,4%) eran tipo bronquitis crónica y 10 (28,6%) enfisema. En los enfermos con crisis asmática, el tipo de asma en 6 pacientes (50%) era de origen extrínseco y en 6 (50%) intrínseco. De los 124 pacientes con insuficiencia cardíaca como etiología de la IRA, el tipo de cardiopatía más frecuente fue la miocardiopatía en 94 pacientes (75,8%), seguido de la valvulopatía en 14 pacientes (11,3%) o ambas patologías en 9 pacientes (7,3%).

Características de la ventilación no invasiva

Durante el estudio, se utilizaron diferentes tipos de ventiladores, siendo el más frecuente el ventilador BiPAP VISION® en 779 pacientes (88%), seguido de BiPAP ST-D® en 72 pacientes (8,1%), BiPAP V60 en 26 (2,9%) y BiPAP Carina® en 8 pacientes (0,9%).

El modo ventilatorio inicial utilizado con más frecuencia fue ventilación con doble nivel de presión en un 95,4% (844 pacientes) mientras que, en el resto, 41 pacientes (4,6%), se utilizó el modo CPAP. Al finalizar, el modo ventilatorio era modo de doble nivel de presión en 851 pacientes (96,2%) y CPAP en 34 pacientes (3,8%). La interfaz utilizada al inicio de la terapia fue la mascarilla orofacial en 858 pacientes (96,9%), seguida de la total facial en 19 pacientes (2,1%) y la interfaz helmet en 7 pacientes (0,8%). Al final de la terapia, la mascarilla utilizada en un 95,6% (846 pacientes) fue la orofacial, la total facial en 22 pacientes (2,5%), nasal en 9 pacientes (1%) y helmet en 7 pacientes (0,8%).

En la tabla 7 vienen representados los parámetros ventilatorios utilizados en la primera hora de VNI y los valores máximos alcanzados durante la misma.

Tabla 7. Parámetros ventilatorios, duración y fugas de la VNI.

	Media ± DE	Rango
IPAP inicio (cmH ₂ O)	14,9 ± 1,5	12-25
EPAP inicio (cmH ₂ O)	7 ± 0,8	4-10
FiO ₂ inicio (%)	65,8 ± 19,2	28-100
IPAP máxima (cmH ₂ O)	18,3 ± 2,5	12-30
EPAP máxima (cmH ₂ O)	8,9 ± 1,6	5-15
FiO ₂ máxima (%)	78,6 ± 18,8	40-100
Mínimas fugas (L/min)	20,2 ± 8,6	0-37
Media fugas (L/min)	31,2 ± 8,5	6-56

(cmH₂O: centímetros de agua, DE: desviación estándar, EPAP: presión positiva al final de espiración en respiración espontánea, FiO₂: fracción inspirada de oxígeno, IPAP: presión positiva inspiratoria en vía aérea, L/min: litros por minuto, n: número, %: porcentaje, VNI: ventilación no invasiva)

Parámetros medidos durante el uso de VNI

Durante la VNI se midieron parámetros hemodinámicos (lactato sérico, frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica y medias), respiratorios (frecuencia respiratoria y parámetros de gasometría arterial), así como el valor de la escala de Glasgow, tanto al inicio como a la hora de uso de la VNI, cuyos resultados se representan en la tabla 8.

Tabla 8. Parámetros hemodinámicos, respiratorios y neurológicos al inicio y a la hora de uso de VNI

	Media ± DE	Rango
Lactato sérico (mmol/L)		
Inicio	2,5 ± 1,6	0,1 - 9,7
1ª hora	2,5 ± 1,6	0,2 - 9,2
TAs (mmHg)		
Inicio	127,2 ± 49,1	63 - 250
1ª hora	122,9 ± 32,4	69 - 200
TAm (mmHg)		
Inicio	72,4 ± 19,3	33 - 160
1ª hora	69,1 ± 17,8	29 - 160
FC (lpm)		
Inicio	107,8 ± 20,1	20 - 180
1ª hora	107,6 ± 20,5	39 - 166
FR (rpm)		
Inicio	35 ± 6	8 - 55
1ª hora	33,8 ± 5,4	15 - 50
pH		
Inicio	7,3 ± 0,11	6,8 - 7,6
1ª hora	7,3 ± 0,1	6,9 - 7,5
PaCO ₂ (mmHg)		
Inicio	42,3 ± 20,9	10 - 161
1ª hora	43,5 ± 20,9	19 - 160
HCO ₃ ⁻ (mEq/l)		
Inicio	23,4 ± 4,7	12 - 45
1ª hora	22,9 ± 5,5	9 - 48
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)		
Inicio	140,4 ± 36	58 - 250
1ª hora	147 ± 35,1	35 - 350
ECG		
Inicio	14,4 ± 1,8	3 - 15
1ª hora	14,4 ± 1,9	3 - 15

(DE: desviación estándar, ECG: escala coma Glasgow, FC: frecuencia cardiaca, FR: frecuencia respiratoria, lpm: latidos por minuto, mEq/l: miliequivalentes por litro, mmHg: milímetros de mercurio, n: número, %: porcentaje, rpm: respiraciones por minuto, TAs: tensión arterial sistólica, TAm: tensión arterial media)

El valor medio de la escala HACOR a la hora de la VNI fue de $7,2 \pm 4,3$ puntos, con un rango entre 0 y 24, y una mediana de 6 puntos (RIC 4,9).

Los pacientes que ingresaron en situación de shock, precisando uso de drogas vasoactivas para mantenimiento de presión arterial y perfusión tisular, fueron 316 (35,7%).

Complicaciones relacionadas con la VNI

Las complicaciones relacionadas con la VNI fueron frecuentes, observándose en 322 pacientes (36,4%) al menos una complicación. Ciento setenta y siete pacientes (20%) presentaron una complicación, 84 pacientes (9,5%) presentaron dos complicaciones, 38 (4,3%) tres complicaciones, 15 (1,7%) cuatro complicaciones y 8 pacientes (0,9%) cinco complicaciones.

Los tipos de complicaciones según número de casos y porcentaje se pueden ver reflejadas en la tabla 9. Las más frecuentes fueron la lesión cutánea en la zona de la mascarilla, que se observó en 241 pacientes (27,2%) y la irritación ocular en 102 casos (11,5%). De los pacientes con lesión cutánea, el 3,1% (27 enfermos) desarrollaron necrosis cutánea. La siguiente complicación en frecuencia fue la claustrofobia en 87 pacientes (9,8%) y 35 casos (4%) de intolerancia total a la VNI. De estos pacientes, 61 recibieron algún tipo de terapia sedo-analgésica para la intolerancia. Otras complicaciones importantes que se observaron fueron distensión gástrica en 43 pacientes (4,9%) y vómitos en 16 (1,8%), de los cuales presentaron broncoaspiración 10 casos (1,1% del total). Hubo 25 casos (2,8%) de neumonía durante la VNI, 10 casos (1,1%) de neumotórax como complicación de la VNI y 4 casos (0,5%) presentaron síndrome coronario agudo durante la terapia. Dieciocho pacientes (2%) presentaron parada cardiorrespiratoria en el momento de la intubación tras el fracaso de la VNI.

Tabla 9. Complicaciones relacionadas con la VNI.

Complicaciones	n	%
Lesión cutánea	241	27,2
Necrosis cutánea	27	3,1
Irritación ocular	102	11,5
Claustrofobia	87	9,8
Intolerancia total	35	4
Distensión gástrica	43	4,9
Vómitos	16	1,8
Broncoaspiración	10	1,1
Neumonía	25	2,8
PCR durante intubación	18	2*
Neumotórax	10	1,1
Tapón mucoso	7	0,8
SCA	4	0,5

(n: número, %: porcentaje, PCR: parada cardiorrespiratoria *sobre pacientes intubados, SCA: síndrome coronario agudo)

Fracaso de la VNI

La causa más frecuente de fracaso de la VNI que motivó la intubación de los pacientes fue la incapacidad para corregir la hipoxia, observándose en 578 pacientes (65,3%). El resto de causas se muestran en la tabla 10.

Tabla 10. Causas fracaso VNI

Causas fracaso VNI	n	%
Incapacidad corregir hipoxia	578	65,3
Inestabilidad hemodinámica	149	16,8
Incapacidad corregir taquipnea-disnea	97	11
Complicaciones (vómito, intolerancia)	45	5,1
Incapacidad manejo secreciones	16	1,8

(n: número, %: porcentaje)

Los pacientes fueron agrupados según el momento de fracaso de la VNI en horas y en días como se observa en las tablas 11 y 12, siendo el fracaso más frecuente entre la primera y la duodécima hora con un 37,9% (335 pacientes) y en el primer día con un 54,8% (485 pacientes). La mediana, medida en días, del momento de la intubación desde el inicio de VNI, fue de 1 (RIC1,2). La mediana, en horas, entre el inicio de la VNI y la IOT fue de 20 (RIC 6, 45).

Tabla 11. Momento fracaso VNI en horas

Momento fracaso VNI	n	%
Fracaso primera hora	28	3,2
Fracaso 1-12 horas	335	37,9
Fracaso 12-24 horas	122	13,8
Fracaso 24-48 horas	189	21,4
Fracaso > 48 horas	211	23,8

(n: número, %: porcentaje, VNI: ventilación no invasiva)

Tabla 12. Momento del fracaso VNI en días

Momento fracaso VNI días	n	%
1	485	54,8
2	189	21,4
3	119	13,4
4	54	6,1
5	14	1,6
6	11	1,2
7	7	0,8
8	3	0,3
9	1	0,1
10	1	0,1
12	1	0,1

(n: número, %: porcentaje, VNI: ventilación no invasiva)

Dispositivos invasivos y terapias utilizados durante la estancia

Durante la estancia en UCI se utilizaron dispositivos invasivos y terapias que se pueden ver reflejados en la tabla 13, siendo el utilizado con más frecuencia el catéter venoso central en 724 pacientes (81,8%), seguido de la nutrición enteral en 591 pacientes (66,8%). La duración de la VMI durante la estancia en UCI fue de 7 días de mediana (RIC 3, 16).

Tabla 13. Dispositivos invasivos y terapias utilizados

Dispositivos	n	%	Días duración Mediana (RIC)
CVC	724	81,8	23 (10,44)
Nutrición enteral	591	66,8	44 (42, 65)
Catéter arterial	357	40,3	21 (16,33)
CVC periférico	301	34	18 (12, 33)
NPT	197	22,3	10 (5,15)
Traqueostomía	202	22,8	35 (32, 54)
TCRR	146	16,5	5,5 (4,8)
Oxígeno alto flujo	20	8,8	1 (1,1)
Monitorización invasiva	109	8,1	6 (5,5)
Marcapasos transitorio	22	2,5	
Transfusión hemoderivados			
Hematíes	85	9,6	
Plaquetas	32	3,6	
Plasma fresco	6	0,7	

(CVC: catéter venoso central, n: número, NPT: nutrición parenteral total, %: porcentaje, RIC: rango intercuartil, TCRR: técnicas continuas de reemplazo renal)

Desarrollo de síndrome de disfunción orgánica múltiple

El síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM), evaluado mediante el índice SOFA fue frecuente en nuestra serie. Al ingreso, la media del índice SOFA fue de $5 \pm 2,6$ puntos, con un rango entre 3 y 15, mientras que la media del SOFA máximo desarrollado durante toda la estancia fue de $11,5 \pm 4,3$ puntos, con un rango entre 2 y 24. Durante el período de VNI, el índice SOFA fue de $7,5 \pm 3,4$ con un rango entre 3 y 19. En la tabla 14 se muestra el número de órganos afectados, así como la gradación de la afectación orgánica durante el periodo de la VNI.

Tabla 14. Número de órganos y gradación durante la VNI

	n	%
Órganos afectados		
1	176	19,9
2	242	27,3
3	212	24
4	163	18,4
5	70	7,9
6	22	2,5
Afectación respiratoria		
2	10	1,1
3	584	66
4	291	32,9
Afectación hemodinámica		
0	273	30,8
1	113	12,8
2	98	11,1
3	21	2,4
4	380	42,9
Afectación renal		
0	534	60,3
1	169	19,1
2	97	11
3	38	4,3
4	47	5,3
Afectación hepática		
0	776	87,7
1	61	6,9
2	43	4,9
3	5	0,6
Afectación hematológica		
0	606	68,5
1	135	15,3
2	86	9,7
3	48	5,4
4	10	1,1
Afectación neurológica		
0	675	76,3
1	74	8,4
2	40	4,5
3	46	5,2
4	50	5,6

(n: número, %: porcentaje)

Complicaciones infecciosas durante la estancia en UCI

El desarrollo de complicaciones infecciosas durante la estancia en la unidad fue frecuente, presentando 378 pacientes (42,8%) algún tipo de infección nosocomial o sospecha de infección en UCI. La más frecuente fue el síndrome febril sin foco tratado con antibióticos en 192 pacientes (21,7%), seguido de la neumonía asociada a ventilación mecánica, observándose en 176 pacientes (19,9%). En la tabla 15 se pueden observar las complicaciones infecciosas desarrolladas en los pacientes analizados.

Tabla 15. Complicaciones infecciosas durante la estancia en UCI

Complicaciones infecciosas	n	%
Síndrome febril sin foco	192	21,7
NAVM	176	19,9
Bacteriemia	116	13,3
Infección urinaria	91	10,3
Infección respiratoria (no NAVM)	43	4,9
Neumonía no intubados	25	2,8
Otras	61	6,9

(n: número, NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica, %: porcentaje)

Evolución de los pacientes

La evolución de los pacientes en la UCI muestra 425 pacientes dados de alta vivos (48%) y 460 pacientes (52%) fallecidos. La mediana de la estancia en UCI fue de 12 días (RIC 6,25) y de la estancia hospitalaria fue de 21 días (RIC 11,39). Del total de los pacientes, 392 fueron dados de alta vivos del hospital (43%) y 493 (57%) fueron éxitus.

4.2. VARIABLES RELACIONADAS CON LA MORTALIDAD HOSPITALARIA

Las variables asociadas con la evolución hospitalaria de los pacientes se han analizado mediante análisis univariante y multivariante.

4.2.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE

Relación entre fecha de ingreso y evolución de los pacientes

En las tablas 16 y 17 se puede observar la relación entre la fecha de ingreso, en meses y años, y la evolución hospitalaria de los pacientes. Existe relación estadísticamente significativa entre la mortalidad hospitalaria y año de ingreso, con un mayor porcentaje de muertes en los primeros años de estudio. De igual forma, el mes de ingreso también se relaciona con la evolución, con un mayor porcentaje de pacientes fallecidos en los meses de agosto y diciembre, con un 64,2% y 64,3%, respectivamente.

Tabla 16. Relación entre año de ingreso y mortalidad hospitalaria

	Vivos (n: 392)		Muertos (n: 493)		Valor p
	n	%	n	%	
1997	6	24	19	76	< 0,001
1998	11	33,3	22	66,6	
1999	9	33,3	18	66,6	
2000	9	26,5	25	73,5	
2001	17	34	33	66	
2002	16	36,4	28	63,6	
2003	28	48,3	30	51,7	
2004	13	40,6	19	59,4	
2005	20	40	30	60	
2006	27	57,4	20	42,5	
2007	21	50	21	50	
2008	22	39,2	34	60,8	
2009	23	46	27	54	
2010	24	42,1	33	57,9	
2011	21	42,8	28	57,2	
2012	24	49	25	51	
2013	23	60,5	15	39,5	
2014	22	64,7	12	35,3	
2015	11	32,3	23	67,7	
2016	27	64,3	15	35,7	
2017	18	53	16	47	
Año agrupado					
1997 – 2003	96	35,4	175	64,6	< 0,001
2004 – 2010	150	45	184	55	
2011 – 2017	146	52,1	134	47,9	

(%: porcentaje sobre filas, n: número)

Tabla 17. Relación entre mes de ingreso y mortalidad hospitalaria

	Vivos (n: 392)		Muertos (n: 493)		Valor p
	n	%	n	%	
Enero	50	51	48	49	0,048
Febrero	36	43,3	47	56,7	
Marzo	39	43,8	50	56,2	
Abril	33	47,2	37	52,8	
Mayo	40	52,6	36	47,4	
Junio	28	43,7	36	56,3	
Julio	32	49,2	33	50,8	
Agosto	19	35,8	34	64,2	
Septiembre	31	40,2	46	59,8	
Octubre	26	42,6	35	57,4	
Noviembre	28	43	37	57	
Diciembre	30	35,7	54	64,3	

(%: porcentaje sobre filas, n: número)

Relación entre edad, género, IMC y nivel de gravedad con la evolución de los pacientes

La edad media de los pacientes se relacionó con la evolución hospitalaria, siendo la edad media en los pacientes dados de alta vivos de $59,4 \pm 16,8$ años, mientras que en los fallecidos fue de $66,2 \pm 15$ años ($p < 0,001$).

En relación al género, también existían diferencias entre ambos grupos analizados. En los datos de alta vivos, 223 (56,9%) eran hombres y 169 mujeres (43,1%), mientras que, entre los fallecidos, 318 (64,5%) eran hombres y 175 (35,5%) mujeres ($p = 0,021$).

El IMC medio de los pacientes no se relacionó con el pronóstico de los pacientes, con una media de $28,7 \pm 5,3$ kg/m² en los vivos y de $28,8 \pm 5,3$ kg/m² en los fallecidos ($p = 0,832$).

Los niveles de gravedad de los pacientes, medidos con las escalas APACHE II y SAPS II, mostraban diferencias significativas, con valores más elevados en los pacientes fallecidos. El valor medio del APACHE II en los vivos fue de $21,8 \pm 7,2$ puntos, mientras que en los fallecidos fue de $25,4 \pm 7,8$ puntos ($p < 0,001$). El SAPS II medio en los vivos fue de $45,3 \pm 14,1$ puntos y de $52,6 \pm 15,7$ puntos en los fallecidos ($p < 0,001$).

Relación entre procedencia hospitalaria y evolución de los pacientes

La procedencia de los pacientes antes del ingreso en UCI también se relacionó de forma significativa con la evolución hospitalaria. Entre los pacientes dados de alta vivos, 175 (44,6%) procedían de planta de hospitalización y 217 (55,4%) de urgencias, mientras que, en el grupo de fallecidos, 321 (65,1%) de planta y 172 (34,9%) de urgencias ($p < 0,001$). La mediana de días de ingreso previo en el grupo de los dados de alta vivos fue de 4 días (RIC 1,9) y en los fallecidos de 5 días (RIC 2,13) [$p = 0,003$].

Relación entre antecedentes y comorbilidades y evolución de los pacientes

Entre los antecedentes y comorbilidades analizadas, tres variables mostraron diferencias significativas con la evolución, la presencia de inmunodepresión, cáncer y tabaquismo activo (tabla 18). De los pacientes dados de alta vivos, 48 (12,2%) tenían inmunodepresión, 111 (28,3%) eran fumadores y 35 (8,9%) tenían cáncer, mientras que, en el grupo de los fallecidos, 154 (31,2%) tenían inmunodepresión, 88 (17,8%) eran fumadores y 114 (23,1%) tenían cáncer. El resto de antecedentes analizados no se relacionaron con la evolución hospitalaria.

Como se muestra en la tabla 18, la dependencia de los pacientes también mostró relación con el pronóstico, con un mayor porcentaje de pacientes dependientes para las tareas básicas en el grupo de fallecidos ($p < 0,001$). La

mediana del índice de Charlson fue de 1 punto (RIC 0,2) en los pacientes dados de alta vivos y de 2 puntos (RIC 0,3) en los fallecidos ($p = 0,001$).

Tabla 18. Relación entre antecedentes y mortalidad hospitalaria

	Vivos (n: 392)		Muertos (n: 493)		Valor p
	n	%	n	%	
Exfumador	131	46,6	210	51,9	0,178
Diabetes mellitus	117	29,8	159	32,2	0,443
Obesidad	111	28,3	145	29,4	0,721
Inmunodepresión	48	12,2	154	31,2	< 0,001
Fumador	111	28,3	88	17,8	< 0,001
Cáncer	35	8,9	114	23,1	< 0,001
EPOC	60	15,3	78	15,8	0,834
SIDA	9	2,3	9	1,8	0,622
Dependencia					< 0,001
0-1	379	96,7	464	94,1	
2-3	13	3,3	29	5,9	

(%: porcentaje, n: número)

Relación entre tipo y etiología de la IRA y evolución de los pacientes

El tipo de IRA, hipoxémica o crónica agudizada, no se relacionó con la evolución de los pacientes ($p = 0,571$). Entre los pacientes dados de alta vivos, 84 (21,4%) tenían IR crónica agudizada y 308 (78,6%) hipoxémica, mientras que los fallecidos, 98 (19,9%) crónica agudizada y 395 (80,1%) hipoxémica. El tipo de IR crónica agudizada si se relacionó con el pronóstico de los pacientes ($p = 0,008$), como se muestra en la tabla 19.

Tabla 19. Relación entre tipo de IRC agudizada y mortalidad hospitalaria

	Vivos		Muertos		Valor p
	(n: 84)		(n: 98)		
	n	%	n	%	0,008
EPOC	22	26,2	18	18,4	
Criterios bronquitis crónica	38	45,2	60	61,2	
ICC	6	7,1	9	9,2	
Bronquiectasias	0	0	1	1	
Asma	4	4,8	0	0	
SOH	7	8,3	0	0	
Otras causas restrictivas	7	8,3	10	10,2	

(EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ICC: insuficiencia cardíaca crónica, n: número, %: porcentaje, SOH: síndrome obesidad hipoventilación)

La etiología de la IRA en los dos grupos analizados se muestra en la tabla 20. Los resultados muestran diferencias significativas, con mayor porcentaje de fallecidos en los pacientes que tenían neumonías (52,1%), SDRA (60,7%), ICA (69,4%) y otras causas hipoxémicas (63,1%) e hipercápnicas (75%). De los pacientes con SOH, el 100% sobrevivieron.

Tabla 20. Relación entre etiología de la IRA y mortalidad hospitalaria

	Vivos		Muertos		Valor p
	(n: 392)		(n: 493)		
	n	%	n	%	< 0,001
Neumonía	124	47,9	135	52,1	
SDRA	66	39,3	102	60,7	
Otras causas hipoxémicas	52	36,9	89	63,1	
IRA postextubación	76	59,8	51	40,2	
ICA	38	30,6	86	69,4	
EPOC	18	51,4	17	48,6	
Crisis asmática	8	66,7	4	33,3	
Otras causas hipercápnicas	3	25	9	75	
SOH	7	100	0	0	

(EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ICA: insuficiencia cardíaca aguda, n: número, %: porcentaje sobre filas, SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo, SOH: síndrome obesidad hipoventilación)

Relación entre las características de la VNI y evolución de los pacientes

En la tabla 21 se muestran las características de la VNI y su relación con la evolución de los pacientes. El tipo de ventilador utilizado durante el estudio no se relacionó con la evolución de los pacientes. En ambos grupos el más utilizado fue el ventilador tipo BIPAP-Vision®, con 350 pacientes (89,3%) en los datos de alta vivos y 429 pacientes (87%) en los que fallecieron. Los modos ventilatorios inicial y final, así como la interfaz utilizada, tampoco se relacionaron con la supervivencia de los pacientes. Entre los parámetros ventilatorios utilizados, los valores de EPAP inicial, así como IPAP, EPAP y FiO₂ máxima fueron más elevados en los pacientes que fallecieron en el hospital, con resultados estadísticamente significativos.

Tabla 21. Relación entre las características de la VNI y mortalidad hospitalaria

	Vivos (n: 392)		Muertos (n: 493)		Valor p
	n	%	n	%	
Tipo ventilador					0,064
Vision®	350	89,3	429	87	
ST-D®	26	6,6	46	9,3	
Carina®	1	0,3	7	1,4	
V60®	15	3,8	11	2,2	
Modo inicial					0,361
BiPAP	371	94,6	473	95,9	
CPAP	21	5,4	20	4,1	
Modo final					0,468
BiPAP	379	96,7	472	95,7	
CPAP	13	3,3	21	4,3	
Interfaz inicial					0,482
Orofacial	378	96,4	481	97,6	
Facial total	11	2,8	8	1,6	
Helmet	3	0,8	4	0,8	
Interfaz final					0,854
Orofacial	373	95,2	474	96,1	
Nasal	5	1,3	4	0,8	
Facial total	11	2,8	11	2,2	
Helmet	3	0,8	4	0,8	
Parámetros					
IPAP inicio (cmH ₂ O)	14,9 ± 1,6		14,9 ± 1,4		0,868
EPAP inicio (cmH ₂ O)	6,9 ± 0,8		7,1 ± 0,9		0,010
FiO ₂ inicio (%)	64,8 ± 19,2		66,6 ± 19,2		0,166
IPAP máxima (cmH ₂ O)	18 ± 2,8		18,6 ± 2,3		0,006
EPAP máxima (cmH ₂ O)	8,6 ± 1,6		9,1 ± 1,6		<0,001
FiO ₂ máxima (%)	76,6 ± 19,2		80,3 ± 18,4		0,003
Fugas (L/min)					
Mínima	21,1 ± 8,6		19,6 ± 8,6		0,011
Media	32 ± 8,6		30,5 ± 8,4		0,006
Duración VNI					
Horas	6 (4,18)		37 (17,65)		< 0,001
Días	1 (1,1)		2 (1,3)		< 0,001

(cmH₂O: centímetros de agua, EPAP: presión positiva al final de espiración en respiración espontánea, FiO₂: fracción inspirada de oxígeno, IPAP: presión positiva inspiratoria en vía aérea, L/min: litros por minuto, n: número, %: porcentaje, VNI: ventilación no invasiva)

Relación entre los parámetros fisiológicos durante el uso de VNI y evolución de los pacientes

En la tabla 22 se muestran los parámetros hemodinámicos, respiratorios y neurológicos medidos al inicio y a la hora de la VNI en los dos grupos analizados. Las variables hemodinámicas que se relacionaron con la evolución de los pacientes fueron el nivel de lactato sérico, con valores más elevados tanto al inicio como a la hora en los pacientes fallecidos, la tensión arterial sistólica y media, con valores más altos tanto al inicio como a la hora en los pacientes dados de alta vivos y la frecuencia cardiaca a la hora. Las variables respiratorias que mostraron diferencias significativas entre vivos y fallecidos fueron la frecuencia respiratoria al inicio, con valores más altos en los fallecidos y la PaO_2/FiO_2 inicial y la $PaCO_2$ tanto al inicio como a la hora, con valores más altos en los vivos.

Tabla 22. Relación entre parámetros medidos durante VNI y mortalidad hospitalaria

	Vivos (n: 392)	Muertos (n: 493)	Valor p
Lactato sérico (mmol/L)			
Inicio	2,3 ± 1,5	2,8 ± 1,6	< 0,001
1ª hora	2,2 ± 1,5	2,7 ± 1,7	< 0,001
TAs (mmHg)			
Inicio	133,8 ± 47,5	121,9 ± 49,9	< 0,001
1ª hora	128,5 ± 30,9	118,5 ± 32,9	< 0,001
TAm (mmHg)			
Inicio	75,7 ± 19,2	69,7 ± 19	< 0,001
1ª hora	72,3 ± 17,9	66,6 ± 17,3	< 0,001
FC (lpm)			
Inicio	108,8 ± 19,6	107 ± 20,5	0,202
1ª hora	109,2 ± 20,3	106,3 ± 20,5	0,040
FR (rpm)			
Inicio	34,6 ± 6,7	35,4 ± 5,3	0,064
1ª hora	33,9 ± 5,4	33,8 ± 5,4	0,680
pH			
Inicio	7,36 ± 0,11	7,36 ± 0,11	0,783
1ª hora	7,32 ± 0,10	7,33 ± 0,08	0,201
PaCO ₂ (mmHg)			
Inicio	44,7 ± 24	40,4 ± 17,7	0,003
1ª hora	46,2 ± 24,8	41,3 ± 17	0,001
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)			
Inicio	143,4 ± 36,6	138,1 ± 35,3	0,031
1ª hora	146,4 ± 35,7	147,4 ± 33,9	0,671
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)			
Inicio	23,8 ± 4,6	23 ± 4,7	0,017
1ª hora	23,4 ± 5,4	22,4 ± 5,6	0,008
ECG			
Inicio	14,3 ± 2	14,4 ± 1,7	0,207
1ª hora	14,2 ± 2,3	14,6 ± 1,6	0,010

(ECG: escala coma Glasgow, FC: frecuencia cardiaca, FR: frecuencia respiratoria, lpm: latidos por minuto, mEq/l: miliequivalentes por litro, mmHg: milímetros de mercurio, n: número, %: porcentaje, rpm: respiraciones por minuto, TAm: tensión arterial media, TAs: tensión arterial sistólica)

El valor medio de la escala HACOR a la hora del inicio de VNI fue de 6,9 \pm 4 en los fallecidos y de 7,5 \pm 4,6 en los dados de alta vivos ($p = 0,021$).

De los 316 pacientes que ingresaron en situación de shock precisando uso de drogas vasoactivas, 103 (32,6%) fueron dados de alta vivos mientras que 213 (67,4%) fallecieron en el hospital ($p < 0,001$).

Relación entre las complicaciones de la VNI y la evolución de los pacientes

La aparición de complicaciones durante el uso de VNI se relacionó con la evolución de los pacientes. De los 322 pacientes que las presentaron, 211 (65,5%) fallecieron en el hospital, mientras que 111 (34,5%) sobrevivieron ($p < 0,001$). Además, el número de complicaciones por paciente, en los dos grupos analizados, también mostró resultados significativos (Tabla 23).

Tabla 23. Relación entre número de complicaciones y mortalidad hospitalaria

	Vivos (n: 392)		Muertos (n: 493)		Valor p < 0,001
	n	%	n	%	
0	281	71,7	282	57,2	
1	64	16,3	113	22,9	
2	31	7,9	53	10,8	
3	15	3,8	23	4,7	
4	1	0,3	14	2,8	
5	0	0	8	1,6	

(n: número, %: porcentaje)

Los tipos de complicaciones relacionadas con la VNI en los dos grupos analizados están representados en la tabla 24. La mayoría de las complicaciones fueron más frecuentes en el grupo de fallecidos, siendo algunas de ellas estadísticamente significativas, como la presencia de lesión cutánea, irritación ocular, claustrofobia, distensión gástrica, presencia de neumotórax y tapón mucoso.

Tabla 24. Relación entre complicaciones relacionadas con la VNI y mortalidad hospitalaria

	Vivos (n: 392)		Muertos (n: 493)		Valor p
	n	%	n	%	
Lesión cutánea	61	15,6	180	36,5	< 0,001
Necrosis cutánea	8	2	19	3,9	0,119
Irritación ocular	22	5,6	80	16,2	< 0,001
Claustrofobia	51	13	36	7,3	0,005
Intolerancia total	20	5,1	15	3	0,118
Distensión gástrica	10	2,6	33	6,7	0,004
Vómitos	5	1,3	11	2,2	0,289
Broncoaspiración	3	0,8	7	1,4	0,526
Neumonía	9	2,3	16	3,2	0,397
PCR durante intubación	5	1,3	13	2,6	0,154
Neumotórax	0	0	10	2	0,003
Tapón mucoso	0	0	7	1,4	0,020
SCA	0	0	4	0,8	0,134

(n: número, %: porcentaje, PCR: parada cardiorrespiratoria, SCA: síndrome coronario agudo)

El uso de fármacos para la intolerancia también se relacionó con la mortalidad de los pacientes. Del total de pacientes que los recibieron, 42 (69%) fueron dados de alta vivos y 19 (31%) fallecieron ($p = 0,003$).

Relación entre el motivo de fracaso de la VNI y la evolución de los pacientes

La relación entre el tipo de fracaso de la VNI y la evolución de los pacientes muestra diferencias estadísticamente significativas (Tabla 25). Se observa que la causa fundamental en los dos grupos fue la incapacidad para corregir la hipoxia, con 287 pacientes (73,2%) en el grupo de los vivos y 291 pacientes (59%) en los fallecidos. En el grupo de los que presentaban fracaso secundario a inestabilidad hemodinámica, la mayoría de los pacientes fallecieron.

Tabla 25. Relación entre causa fracaso VNI y mortalidad hospitalaria

	Vivos		Muertos		Valor p
	(n: 392)		(n: 493)		
	n	%	n	%	< 0,001
Incapacidad corregir hipoxia	287	73,2	291	59	
Incapacidad corregir taquipnea	47	12	50	10,1	
Inestabilidad hemodinámica	28	7,1	121	24,5	
Complicaciones	23	5,9	22	4,5	
Incapacidad manejo secreciones	7	1,8	9	1,8	

(n: número, %: porcentaje)

El momento del fracaso de la VNI, medido en horas, también se relacionaba con la evolución de los pacientes, como se muestra en la tabla 26. El mayor porcentaje de pacientes en el grupo de los dados de alta vivos se observa en el fracaso entre la primera y duodécima horas, con un total de 251 pacientes (64%), mientras que, en el grupo de los fallecidos, el mayor porcentaje se observa en el fracaso de más de 48 horas, con un total de 177 pacientes (35,9%).

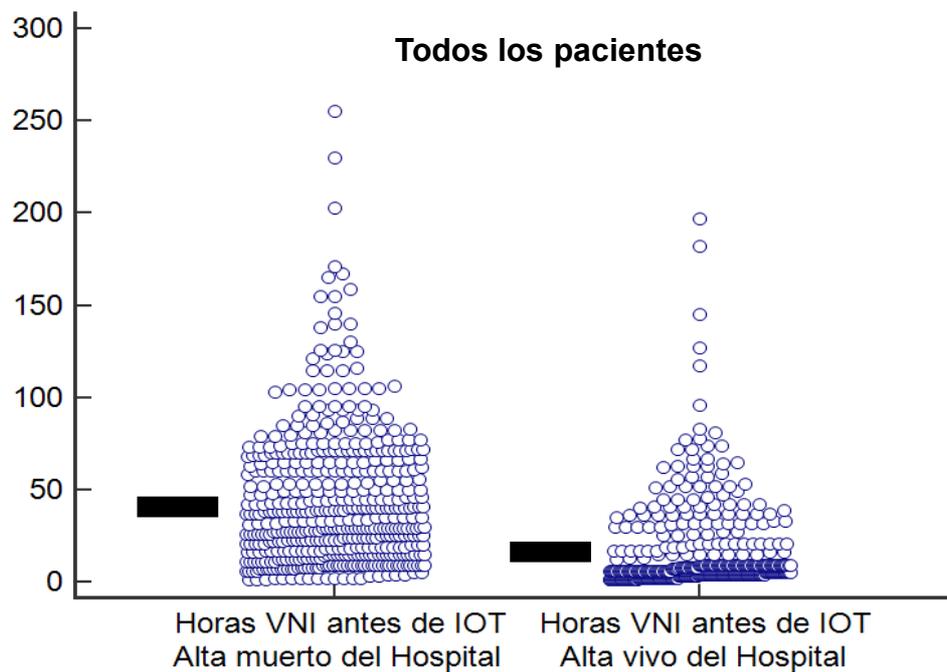
Tabla 26. Relación entre momento fracaso VNI en horas y mortalidad hospitalaria

	Vivos		Muertos		Valor p
	(n: 392)		(n: 493)		
	n	%	n	%	< 0,001
Fracaso primera hora	25	6,4	3	0,6	
Fracaso 1-12 horas	251	64	84	17,1	
Fracaso 12-24 horas	33	8,4	89	18	
Fracaso 24-48 horas	49	12,5	140	28,4	
Fracaso > 48 horas	34	8,7	177	35,9	

(n: número, %: porcentaje)

La mediana, medida en horas, del momento de la intubación desde el inicio de la VNI fue de 37 horas (RIC 17,65) en el grupo de los fallecidos, mientras que de 6 horas (RIC 4,18) en los dados de alta vivos ($p < 0,001$) [Figura 1].

Figura 1. Representación gráfica de la comparación de las horas de VNI antes de la intubación y la evolución de los pacientes.



Relación entre dispositivos invasivos utilizados durante la estancia y evolución de los pacientes

En la tabla 27 se muestran los dispositivos invasivos y terapias especiales utilizados durante la estancia en UCI en los pacientes de los dos grupos analizados. Todos los dispositivos analizados fueron más frecuentes en el grupo de pacientes con éxitus hospitalario, excepto la nutrición parenteral, el sistema de oxigenoterapia de alto flujo, el marcapasos transitorio y la transfusión de hemoderivados.

En relación a la ventilación mecánica invasiva, la mediana en días fue de 9 días (RIC 5,20) en los pacientes dados de alta vivos, mientras que de 5 días (RIC 1,13) en los fallecidos ($p < 0,001$).

Tabla 27. Relación entre dispositivos invasivos utilizados y mortalidad hospitalaria

	Vivos (n: 392)		Muertos (n: 493)		Valor p
	n	%	n	%	
CVC	305	77,8	419	85	0,006
Nutrición enteral	324	82,7	267	54,2	< 0,001
Catéter arterial	175	44,6	182	36,9	0,020
CVC periférico	170	43,4	131	26,6	< 0,001
NPT	77	19,6	120	24,3	0,095
Traqueostomía	126	32,1	76	15,4	< 0,001
TCRR	30	7,7	116	23,5	< 0,001
Oxigenoterapia alto flujo	18	14,6	16	15,5	0,851
Monitorización invasiva	72	18,4	131	26,6	0,004
Marcapasos transitorio	10	2,6	12	2,4	0,912
Transfusión hemoderivados	45	11,5	53	10,8	0,731
Hematías	41	10,5	44	8,9	0,442
Plaquetas	14	3,6	18	3,7	0,950

(CVC: catéter venoso central, n: número, NPT: nutrición parenteral total, %: porcentaje, TCRR: técnicas continuas de reemplazo renal)

Relación entre desarrollo de síndrome de disfunción orgánica múltiple y evolución de los pacientes

El síndrome de disfunción orgánica tanto al ingreso como el máximo durante la estancia, fue significativamente mayor en los pacientes fallecidos. El SOFA medio al ingreso fue de $5,6 \pm 2,8$ puntos en los pacientes fallecidos y de $4,3 \pm 2,1$ puntos en los vivos ($p < 0,001$). El SOFA máximo durante la estancia en UCI fue de $13,8 \pm 3,5$ puntos en los fallecidos y de $8,7 \pm 3,5$ puntos en los vivos ($p < 0,001$). Durante el periodo de VNI, el SOFA máximo medido también se relacionó con la evolución, siendo más elevado en los fallecidos ($8,5 \pm 3,4$ puntos), que en los vivos ($6,2 \pm 2,9$ puntos) [$p < 0,001$]. La distribución de los pacientes según la evolución hospitalaria y el número de órganos afectados se muestra en la tabla 28.

Tabla 28. Relación entre SDOM y mortalidad hospitalaria

	Vivos (n: 392)		Muertos (n: 493)		Valor p
	n	%	n	%	
Órganos afectados VNI					< 0,001
1	121	30,9	55	11,2	
2	135	34,4	107	21,7	
3	79	20,2	133	27	
4	42	10,7	121	24,5	
5	10	2,5	60	12,2	
6	5	1,3	17	3,4	
Órganos afectados estancia					< 0,001
1	41	10,5	7	1,4	
2	101	25,8	34	6,9	
3	100	25,5	76	15,4	
4	90	23	133	27	
5	43	11	152	30,8	
6	17	4,3	91	18,5	

(n: número, %: porcentaje, SDOM: síndrome disfunción orgánica múltiple, VNI: ventilación no invasiva)

Relación entre las complicaciones infecciosas durante la estancia en UCI y evolución de los pacientes

De los 378 pacientes que desarrollaron algún tipo de infección nosocomial durante su estancia en UCI, 191 (50,5%) fueron dados de alta vivos, mientras que 187 (49,5%) fallecieron ($p = 0,001$), mientras que, de los 507 pacientes sin infección nosocomial, 306 (60,35%) fallecieron. En la tabla 29 vienen representadas las complicaciones infecciosas de los dos grupos analizados. La mayoría de las infecciones se relacionaron con la evolución hospitalaria, excepto la neumonía desarrollada antes de la intubación y otras infecciones nosocomiales.

Tabla 29. Relación entre complicaciones infecciosas y mortalidad hospitalaria

	Vivos (n: 392)		Muertos (n: 493)		Valor p
	n	%	n	%	
Síndrome febril sin foco	101	25,8	91	18,5	0,009
NAVM	94	24	82	16,6	0,007
Bacteriemia	61	15,6	55	11,2	0,054
Infección urinaria	53	13,5	38	7,7	0,005
Infección respiratoria (no NAVM)	29	7,4	14	2,8	0,002
Neumonía no intubados	12	3,1	13	2,6	0,881
Otras	27	6,9	34	6,9	0,996

(NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica, n: número, %: porcentaje)

Relación entre estancia en UCI y hospitalaria según el estado al alta

La relación entre la estancia, tanto en UCI como hospitalaria, y el estado al alta de los pacientes mostró diferencias significativas. La mediana de los días de estancia en UCI fue de 16 días (RIC 9,31) en los pacientes dados de alta vivos y de 8 días (RIC 3, 18) en los fallecidos ($p < 0,001$). La mediana de los días de estancia en el hospital en los dados de alta vivos fue de 32 días (RIC 19,55) y de 15 días (RIC 6, 28) en el grupo de éxitus ($p < 0,001$).

4.2.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Las variables predictoras independientes de mortalidad hospitalaria están representadas en la tabla 30.

Tabla 30. Factores predictores de mortalidad hospitalaria

Variable	Coefficiente β	OR	IC-95% OR	Valor p
Horas hasta IOT	0,048	1,049	1,040 a 1,059	< 0,001
SAPS II	0,030	1,030	1,018 a 1,042	< 0,001
SOFA ingreso	0,186	1,204	1,122 a 1,292	< 0,001
Edad	0,031	1,032	1,020 a 1,044	< 0,001
Inmunodepresión	1,342	3,825	2,385 a 6,136	< 0,001
Complicaciones	0,706	2,026	1,323 a 3,105	0,001
Procedencia	0,453	1,573	1,117 a 2,215	0,010

Área bajo la curva: 0,859

(IC-95%: intervalo de confianza al 95%, IOT: intubación orotraqueal, OR: odds ratio, SOFA: sequential organ failure assesment, SAPS: simplified acute physiology score VNI: ventilación no invasiva)

Los factores independientes que se relacionaron con la mortalidad hospitalaria fueron el momento de la IOT desde el inicio de la VNI, la escala de gravedad SAPS II, el valor de la escala SOFA al ingreso, la edad, el antecedentes de inmunodepresión, las complicaciones de la VNI, así como la procedencia del paciente de la planta hospitalaria.

4.3. RELACIÓN ENTRE LOS TIPOS DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA Y EVOLUCIÓN HOSPITALARIA

4.3.1. INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA HIPOXÉMICA

En la tabla 31 vienen representadas algunas de las variables analizadas en los pacientes con IRA hipoxémica y su relación con la mortalidad hospitalaria. Todas las variables analizadas muestran una relación significativa con la evolución, excepto el género y el valor de la escala HACOR medido a la hora de iniciada la VNI. Se observa un mayor porcentaje de fallecidos en los pacientes que procedían de planta de hospitalización, los que desarrollaron complicaciones relacionadas con la VNI y en inmunodeprimidos. Los valores de SAPS II, SOFA al ingreso y máximo, edad y horas hasta la IOT fueron mayores en los fallecidos, mientras que la estancia en UCI y en hospital fueron más elevadas en los vivos.

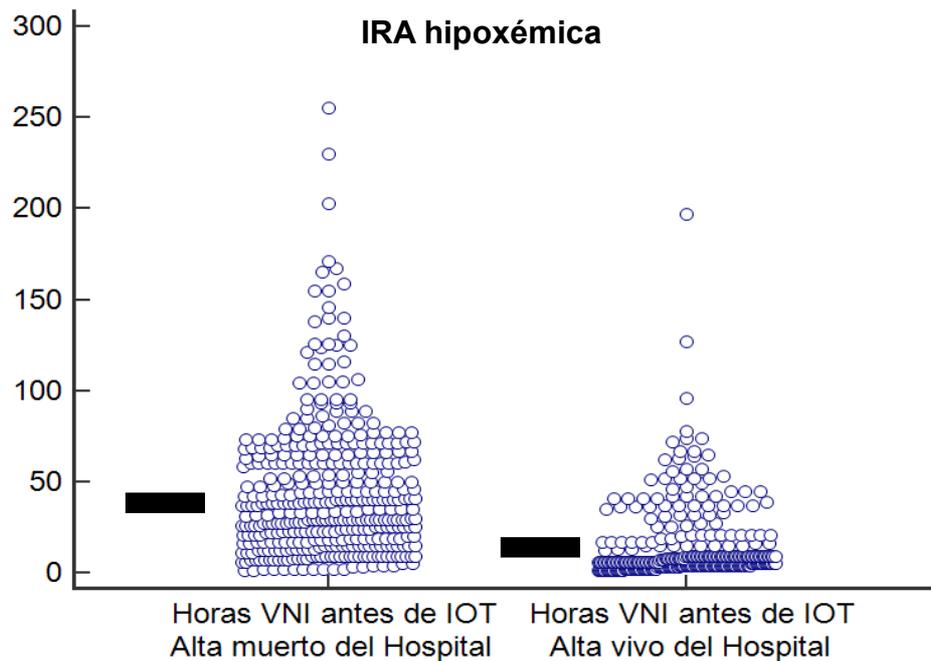
Tabla 31. Relación entre las variables de pacientes con IRA hipoxémica y evolución hospitalaria

	Vivos		Muertos		Valor p
	n	%	n	%	
Procedencia hospitalaria					< 0,001
Planta	141	45,8	263	66,6	
Urgencias	167	54,2	132	33,4	
Género					0,051
Hombre	163	52,9	238	60,3	
Mujer	145	47,1	157	39,7	
Complicaciones VNI	80	26	170	43	< 0,001
Inmunodepresión	40	13	128	32,4	< 0,001
SAPS II	44,4 ± 14,3		52,6 ± 15,2		< 0,001
SOFA ingreso	4,4 ± 2,1		5,5 ± 2,8		< 0,001
SOFA máximo	8,8 ± 3,6		13,9 ± 3,5		< 0,001
Edad	56,7 ± 17,3		64,8 ± 16		< 0,001
HACOR a la hora	7,1 ± 4		6,7 ± 3,7		0,169
Horas hasta IOT	6 (4,17)		35 (18,62)		< 0,001
Índice Charlson	1 (0,2)		1 (0,3)		< 0,001
Días estancia UCI	17 (10,31)		8 (3,18)		< 0,001
Días estancia hospital	32 (19,52)		15 (6,28)		< 0,001

(n: número, %: porcentaje, SOFA: sequential organ failure assesment, SAPS: simplified acute physiology score, VNI: ventilación no invasiva)

La relación entre el tiempo de la VNI antes de intubar y la evolución de los pacientes en el subgrupo de pacientes con IRA hipoxémica se muestra en la figura 2.

Figura 2. Representación gráfica de la comparación de las horas de VNI antes de la intubación y la evolución de los pacientes con IRA hipoxémica.



4.3.2. INSUFICIENCIA RESPIRATORIA CRÓNICA AGUDIZADA

Las variables analizadas en los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica agudizada y la evolución hospitalaria se muestran en la tabla 32. Se obtuvo resultados estadísticamente significativos en la procedencia hospitalaria, el antecedente de inmunodepresión, en la escala SOFA al ingreso y máximo, en las horas hasta la IOT y en los días de estancia tanto en UCI como en el hospital.

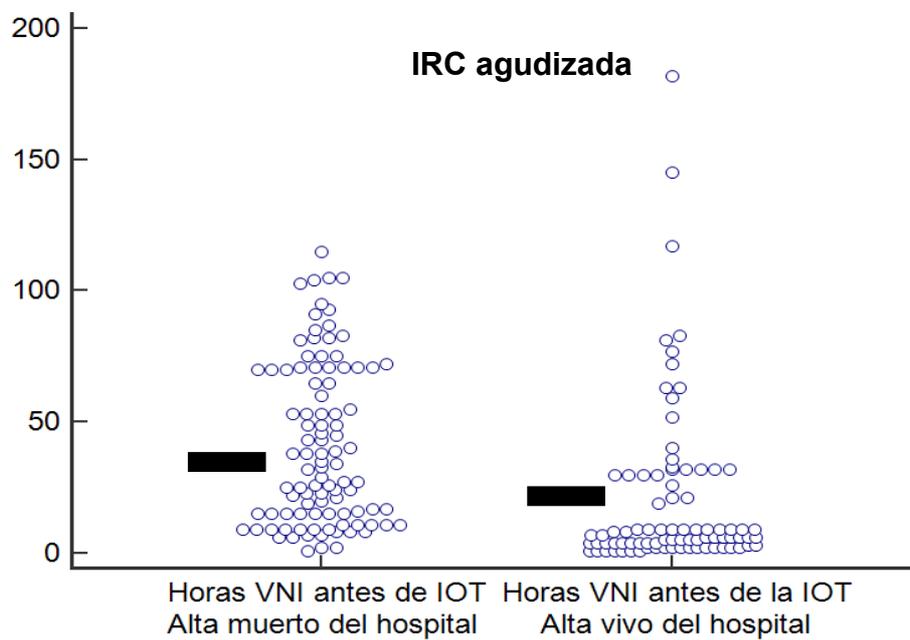
Tabla 32. Relación entre las variables de pacientes con IR crónica agudizada y evolución hospitalaria

	Vivos		Muertos		Valor p
	n	%	n	%	
Procedencia hospitalaria					0,012
Planta	34	40,5	58	59,2	
Urgencias	50	59,5	40	40,8	
Género					0,103
Hombre	60	71,4	80	81,6	
Mujer	24	28,6	18	18,4	
Complicaciones VNI	31	36,9	41	41,8	0,498
Inmunodepresión	8	9,5	26	26,5	0,003
SAPS II	48,8 ± 13		53 ± 17,5		0,076
SOFA ingreso	4,1 ± 1,9		6,2 ± 2,8		< 0,001
SOFA máximo	8,3 ± 3,4		13,4 ± 3,3		< 0,001
Edad	69,4 ± 9,4		72 ± 8,5		0,057
HACOR a la hora	9,2 ± 6		7,7 ± 4,8		0,085
Horas hasta IOT	6 (3,30)		33 (15,70)		< 0,001
Índice Charlson	2 (2,3)		2 (2,3)		0,523
Días estancia UCI	13 (7,31)		8 (3,20)		< 0,001
Días estancia hospital	32 (16,58)		12 (5,27)		< 0,001

(n: número, %: porcentaje, SOFA: sequential organ failure assesment, SAPS: simplified acute physiology score, VNI: ventilación no invasiva)

La relación entre el tiempo de uso de la VNI antes de la intubación y la evolución de los pacientes en el subgrupo de pacientes con IRC agudizada se muestra en la figura 3.

Figura 3. Representación gráfica de la comparación de las horas de VNI antes de la intubación y la evolución de los pacientes con IRC agudizada.



4.4. RELACIÓN ENTRE LA ETIOLOGÍA DE LA IRA Y LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES

La relación entre las horas hasta la intubación según la etiología de IRA y evolución hospitalaria están representadas en la tabla 33. Todas las etiologías se relacionan con la evolución hospitalaria, con valores más elevados en el tiempo en horas, entre el inicio de la VNI hasta la intubación en los pacientes fallecidos, excepto la crisis asmática y el grupo de otras causas crónicas.

Tabla 33. Relación entre horas hasta IOT según etiología IRA y evolución hospitalaria

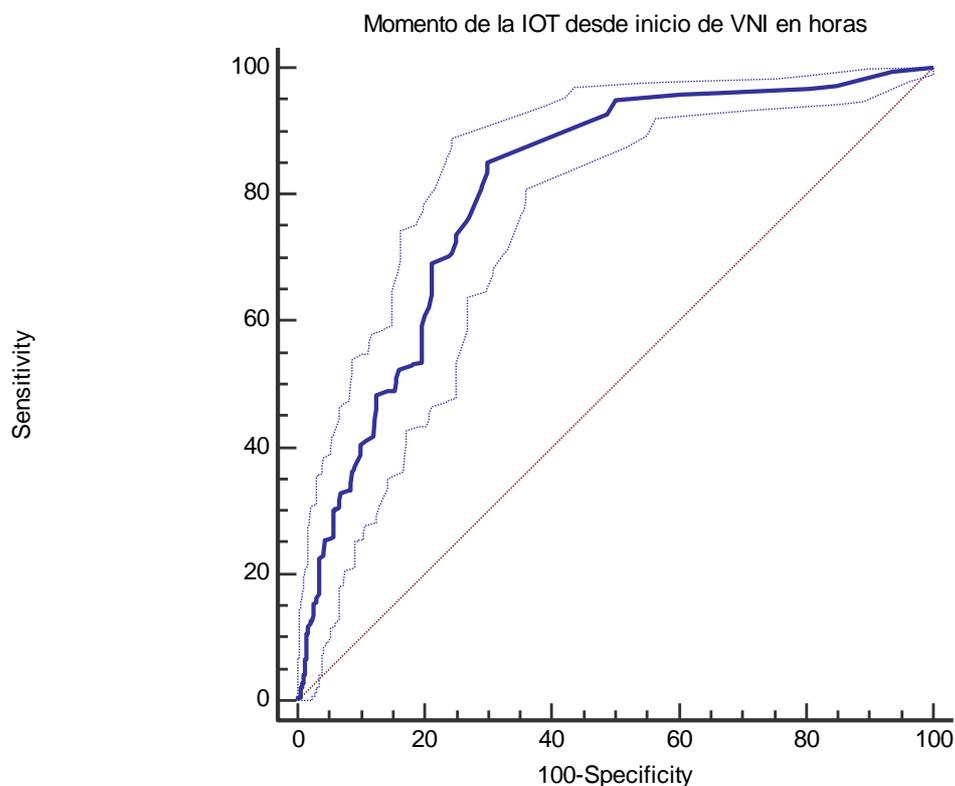
	Vivos	Muertos	Valor p
Neumonía	6 (4,9)	29 (16,61)	< 0,001
SDRA	9 (5,37)	38 (18,71)	< 0,001
ICA	5 (2,20)	30 (14,61)	< 0,001
IRA postextubación	9 (5,29)	43 (23,62)	< 0,001
EPOC	5 (2,12)	43 (14,76)	< 0,001
Crisis asmática	3 (2,24)	30 (12,61)	0,109
Otras causas hipoxémicas	8 (4,16)	30 (15,60)	< 0,001
Otras causas crónicas	9 (5,77)	34 (29,49)	0,482

(EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ICA: insuficiencia cardiaca aguda, IRA: insuficiencia respiratoria aguda, SDRA: síndrome distrés respiratorio del adulto)

4.5. PREDICCIÓN DE LA EVOLUCIÓN HOSPITALARIA MEDIANTE EL TIEMPO ENTRE INICIO DE LA VNI Y EL MOMENTO DE LA INTUBACIÓN

La capacidad de predicción de muerte hospitalaria mediante el análisis del tiempo transcurrido entre el inicio de la VNI y la intubación endotraqueal por medio de la curva ROC está mostrada en la figura 4. El área bajo la curva muestra un valor de 0,809 (IC-95% 0,781 a 0,834).

Figura 4. Curva ROC relacionando momento de la intubación orotraqueal y mortalidad hospitalaria.



Mediante la curva ROC se estima un valor de 9 horas como punto de corte óptimo para predecir mortalidad hospitalaria, mostrando unos valores de sensibilidad de 85,2% (IC-95% 81,7 a 88,2), especificidad de 70,1% (IC-95% 65,4 a 74,6), cociente de probabilidad positivo de 2,8 (IC-95% 2,4 a 3,3) y negativo de 0,21 (IC-95% 0,2 a 0,3).

4.6. RELACIÓN ENTRE EL MOMENTO DE LA INTUBACIÓN Y LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES

La evolución de los pacientes según el momento de la intubación, agrupados en tramos, así como la relación con las variables implicadas en el pronóstico se muestra en la tabla 34.

Los pacientes con fracaso en la primera hora muestran una edad media menor que la de los otros grupos. Sin embargo, ni el IMC, índice de Charlson ni la presencia de inmunodepresión muestran diferencias significativas entre los grupos analizados. Los pacientes intubados en la primera hora muestran un mayor deterioro neurológico que los pacientes intubados más tardíamente, lo que se corresponde con un menor pH y mayor nivel de PaCO₂. Así mismo, el índice de oxigenación, medido por la ratio PaO₂/FiO₂, también es menor en este grupo de pacientes. Los índices de gravedad inicial, SAPS II y SOFA al ingreso, no muestran diferencias significativas entre los grupos analizados. No obstante, el nivel de SOFA máximo durante el periodo de VNI, así como el máximo desarrollado durante la estancia en UCI, es mayor a medida que la VNI se hace más prolongada. Las complicaciones relacionadas con la VNI muestran diferencias significativas, siendo más frecuentes en los pacientes intubados en la primera hora y en los que se intuban a partir de las 24 horas. Finalmente, existe un incremento progresivo de la mortalidad a medida que se prolonga la VNI.

Tabla 34. Relación entre diferentes factores sociodemográficos y clínicos y el momento de la intubación

	Primera hora (n = 28)	1-12 horas (n = 335)	12-24 horas (n = 122)	24-48 horas (n = 189)	> 48 horas (n = 211)	Valor p
Edad (años)	60,5 ± 19,6	60,8 ± 16,6	63,3 ± 17,7	64,0 ± 16,0	66,4 ± 13,3	0,002
IMC (Kg/m ²)	29,2 ± 5,5	28,9 ± 5,6	28,6 ± 5,2	28,4 ± 4,4	28,7 ± 5,5	0,846
Índice de Charlson	1,5 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,2)	0,695
Inmunodepresión, n (%)	7 (25)	62 (18,5)	34 (27,9)	45 (23,8)	54 (25,6)	0,091
Glasgow ingreso	13,1 ± 3,5	14,2 ± 2,1	14,2 ± 2,1	14,7 ± 1,3	14,8 ± 1,1	< 0,001
Bicarbonato sérico inicio VNI (mEq/L)	23,4 ± 5	23,3 ± 4,5	22,8 ± 4,7	23 ± 4,2	24,2 ± 5	0,061
TA media inicio VNI (mmHg)	76,4 ± 23,9	72,5 ± 20	69 ± 20,4	70 ± 17,8	75,8 ± 17,7	0,005
Frecuencia cardiaca inicio VNI (lpm)	107 ± 20	108 ± 22	110 ± 19	108 ± 17	105 ± 19	0,187
Frecuencia respiratoria inicio VNI (rpm)	35 ± 11	35 ± 6	36 ± 6	35 ± 5	35 ± 4	0,183
pH inicio VNI	7,28 ± 0,17	7,35 ± 0,12	7,34 ± 0,12	7,38 ± 0,1	7,39 ± 0,09	< 0,001
PaCO ₂ inicio VNI (mmHg)	61 ± 35	44 ± 23	42 ± 19	39 ± 15	40 ± 18	< 0,001
PaO ₂ /FiO ₂ inicio VNI (mmHg)	113 ± 35	140 ± 36	133 ± 36	145 ± 33	144 ± 36	< 0,001
SAPS II	52 ± 14	49 ± 16	51 ± 17	50 ± 15	47 ± 13	0,130
SOFA Ingreso	4,9 ± 2	4,8 ± 1,6	5,2 ± 2,7	5 ± 2,7	5,2 ± 2,6	0,510
SOFA máximo durante VNI	6,7 ± 3,4	6,8 ± 3,4	7,9 ± 3,4	7,7 ± 3,4	8,3 ± 3,4	< 0,001
SOFA máximo durante estancia UCI	8,9 ± 2,9	9,5 ± 4,2	12,4 ± 4,3	12,7 ± 3,8	13 ± 3,7	< 0,001
Complicaciones VNI, n (%)	8 (28,6)	51 (15,2)	20 (16,4)	69 (36,5)	174 (82,5)	< 0,001
Estancia hospital, días	16 (12,38)	26 (14,44)	16 (4,29)	19 (7,40)	22 (13,40)	0,028
Mortalidad Hospital, n (%)	3 (10,7)	84 (25,1)	89 (73)	140 (74,1)	177 (83,9)	< 0,001

(IMC: índice masa corporal, kg/m²: kilogramo por metro cuadrado, lpm: latidos por minuto, mEq/L: miliequivalentes por litro, mmHg: milímetros de mercurio, n: número, rpm: respiraciones por minuto, VNI: ventilación no invasiva)

4.7. ANÁLISIS DE PROPENSIÓN

Mediante análisis de propensión, ajustando por las principales variables que afectan al pronóstico del paciente, se han elaborado varios grupos de comparación según el momento de intubación. De este modo, se han creado tres comparaciones tomando como punto de corte para la intubación las 12, 24 y 48 horas desde el inicio de la VNI. Esta comparación entre las diferentes variables analizadas y el pronóstico de los pacientes se muestran en la tabla 35.

En los tres grupos analizados se establece una relación significativa entre una intubación más tardía y una mayor mortalidad hospitalaria. Sin embargo, la diferencia de mortalidad fue mayor cuando el punto de corte del momento de intubación era de 12 horas (46,4%; IC-95%: 38,4 a 53,7%), siendo menor la diferencia cuando el punto de corte era 24 horas (39,5%; IC-95% 31,4 a 47%) y 48 horas (28%; IC-95% 18,5 a 37,2%).

Tabla 35. Relación entre diferentes factores sociodemográficos, clínicos y evolutivos según el momento de la intubación.

	< 12 horas (n = 276)	≥ 12 horas (n = 276)	Valor p	< 24 horas (n = 273)	≥ 24 horas (n = 273)	Valor p	< 48 horas (n = 189)	≥ 48 horas (n = 189)	Valor p
Edad (años)	62,6 ± 16,1	61,9 ± 16,7	0,665	64,7 ± 15,5	64,1 ± 15,6	0,609	65,4 ± 15,2	65,9 ± 13,5	0,678
Género hombre, n (%)	157 (56,9)	172 (62,3)	0,193	175 (64,1)	183 (67)	0,471	119 (63)	123 (65,1)	0,668
Etiología									
IRA de novo	119 (43,1)	119 (43,1)	0,143	111 (40,7)	110 (40,3)	0,620	76 (40,2)	74 (49,2)	0,975
IRC agudizada	48 (17,4)	50 (18,1)		47 (17,2)	50 (18,3)		31 (16,4)	32 (16,9)	
EAP cardiogénico	38 (13,8)	25 (9,1)		28 (10,3)	36 (13,2)		23 (12,2)	23 (12,2)	
Otras IRA	40 (14,5)	34 (12,3)		42 (15,4)	43 (15,8)		35 (18,5)	32 (16,9)	
IRA postextubación	31 (11,2)	48 (17,4)		45 (16,5)	34 (12,5)		24 (12,7)	28 (14,8)	
Procedencia urgencias, n (%)	126 (45,7)	132 (47,8)	0,609	110 (40,3)	114 (41,8)	0,728	52 (27,5)	62 (32,8)	0,262
IMC (Kg/m ²)	29,1 ± 5,6	28,6 ± 5,1	0,263	29 ± 5,5	28,6 ± 5,1	0,301	29,1 ± 5,1	28,8 ± 5,6	0,702
Índice de Charlson	2 (0,3)	1 (0,1)	0,421	2 (0,2)	2 (0,3)	0,685	2 (0,2)	2 (0,2)	0,791
SAPS II	49,5 ± 15,9	48,6 ± 15,1	0,519	49,1 ± 15,5	49,2 ± 14	0,926	47,8 ± 14,1	47,7 ± 13,3	0,949
Inmunodepresión, n (%)	60 (21,7)	54 (19,6)	0,528	60 (22)	62 (22,7)	0,837	43 (22,8)	47 (24,9)	0,629
SOFA ingreso	4,9 ± 2,6	4,9 ± 2,5	0,895	4,8 ± 2,5	5 ± 2,5	0,464	5 ± 2,6	5,1 ± 2,5	0,778
SOFA máximo durante VNI	6,7 ± 3,4	7,7 ± 3,4	0,001	7 ± 3,3	7,9 ± 3,3	0,002	7,7 ± 3,3	8,1 ± 3,3	0,209
SOFA máximo durante estancia UCI	9,6 ± 4,1	12,7 ± 4,1	<0,001	10,3 ± 4,3	12,9 ± 3,8	<0,001	11,7 ± 4,4	13,5 ± 4,4	< 0,001
PaO ₂ /FiO ₂ inicio VNI, mmHg	141 ± 37	138 ± 37	0,307	142 ± 36	141 ± 35	0,839	147 ± 36	144 ± 37	0,490
HACOR a la hora VNI	7,4 ± 4,1	7,3 ± 3,7	0,622	6,3 ± 2,9	6,3 ± 2,9	0,918	5,4 ± 2,4	5,3 ± 2,3	0,710

Tabla 35 (continuación). Relación entre diferentes factores sociodemográficos, clínicos y evolutivos según el momento de la intubación.

	< 12 horas (n = 276)	≥ 12 horas (n = 276)	Valor p	< 24 horas (n = 273)	≥ 24 horas (n = 273)	Valor p	< 48 horas (n = 189)	≥ 48 horas (n = 189)	Valor p
PaO ₂ /FiO ₂ antes IOT, mmHg	110 ± 34	106 ± 41	0,251	108 ± 38	104 ± 41	0,253	106 ± 41	105 ± 33	0,794
PEEP, cmH ₂ O	12,5 ± 2,1	12,9 ± 3,1	0,329	12,6 ± 2,4	12,8 ± 3,3	0,418	12,6 ± 3,1	12,7 ± 4,1	0,789
Volumen tidal, ml/kg peso ideal	6,9 ± 1,1	6,7 ± 1,2	0,190	7 ± 0,8	6,9 ± 1,3	0,279	6,7 ± 1,1	6,9 ± 1,2	0,092
Presión plateau, cmH ₂ O	25,4 ± 5,1	26,1 ± 4,6	0,077	26,5 ± 4,1	27,1 ± 3,9	0,080	26,9 ± 4,1	26,7 ± 3,9	0,628
Necesidad drogas vasoactivas, n (%)	171 (61,9)	221 (80,2)	<0,001	187 (69,1)	247 (90,4)	<0,001	162 (85,6)	179 (94,7)	0,005
Duración VMI, días	7 (3,18)	7 (2,19)	0,292	16 (7,30)	18 (7,36)	0,688	6 (2,15)	9 (3,21)	0,019
Días libres VMI en vivos	5 (4,9)	5 (4,8)	0,967	5 (4,8)	5 (4,10)	0,806	5 (4,8)	6 (4,9)	0,433
Infección nosocomial, n (%)	108 (39,1)	135 (48,9)	0,021	117 (42,9)	125 (45,8)	0,491	84 (44,4)	112 (59,3)	0,004
Traqueostomía, n (%)	77 (27,9)	70 (25,4)	0,500	73 (26,7)	61 (22,3)	0,233	36 (19)	54 (28,6)	0,030
TCRR, n (%)	31 (11,2)	50 (18,1)	0,022	34 (12,5)	58 (21,2)	0,006	28 (14,8)	45 (23,8)	0,027
Estancia hospital, días	25 (13,40)	24 (12,39)	0,007	24 (14,39)	24 (12,39)	0,083	24 (12,39)	24 (13,38)	0,269
Mortalidad Hospital, n (%)	71 (25,7)	199 (72,1)	<0,001	108 (39,6)	216 (79,1)	<0,001	103 (54,5)	156 (82,5)	<0,001

(cmH₂O: centímetros de agua, HACOR: escala pronostica de fracaso de la VNI, IMC: índice masa corporal, kg/m²: kilogramo por metro cuadrado, IOT: intubación orotraqueal, IRA: insuficiencia respiratoria aguda, lpm: latidos por minuto, mEq/L: miliequivalentes por litro, mmHg: milímetros de mercurio, n: numero, PEEP: presión positiva al final de la espiración, rpm: respiraciones por minuto, TCRR: técnicas continuas de reemplazo renal, VMI: ventilación mecánica invasiva, VNI: ventilación no invasiva)

5. DISCUSIÓN

En el presente estudio se ha objetivado que el retraso de la intubación en pacientes con IRA tratados con VNI se relaciona con un peor pronóstico, existiendo un incremento progresivo de la mortalidad a medida que se prolonga el tiempo de uso de la VNI. Este hallazgo es muy importante debido a que tiene implicaciones directas en el manejo del enfermo que recibe soporte respiratorio no invasivo, indicando la necesidad de una intubación precoz en el paciente en el que la VNI no logra controlar y mejorar los signos y síntomas del fracaso respiratorio, así como del intercambio gaseoso.

Además, la relación entre las horas previas de VNI antes del fracaso y la evolución del paciente se ha comprobado mediante diferentes vías:

- Comparando la diferencia de horas de retraso entre enfermos vivos y muertos.
- Agrupando los pacientes en diferentes tramos según las horas hasta la intubación.
- Determinando los factores predictivos independientes relacionados con la mortalidad hospitalaria por medio de un análisis multivariante.
- Mediante la construcción de una curva ROC, donde se relaciona el tiempo de VNI y mortalidad.
- Finalmente, mediante comparación de pacientes apareados mediante análisis de propensión.

5.1. GENERALIDADES

El diagnóstico y tratamiento de cualquier enfermedad y, fundamentalmente, aquellas patologías relacionadas con el enfermo crítico, deben realizarse de forma precoz, ya que está demostrado que la demora en el diagnóstico y, por tanto, en el tratamiento, está relacionada con un peor pronóstico para el paciente a corto, medio y largo plazo. En este contexto, del mismo modo que la administración de la antibioterapia precoz en el shock séptico^{217,218} o la revascularización temprana en el síndrome coronario agudo^{219,220} están relacionados con un mejor pronóstico para el paciente, el retraso del ingreso en la UCI también se ha asociado con una mayor

mortalidad^{221,222}. En este sentido, Whebell et al²²³ analizan 632 pacientes que finalmente ingresan en UCI, relacionando el tiempo entre el deterioro fisiológico, medido mediante la escala NEWS y el momento del ingreso. La mediana de tiempo desde que los pacientes presentaban deterioro clínico hasta que ingresaban en UCI fue de 6,3 horas. Mediante análisis multivariante el tiempo hasta el ingreso se relaciona de forma significativa con un incremento en la estancia en UCI y mortalidad hospitalaria.

Entre los pacientes críticos, uno de los más importantes, por su prevalencia y gravedad, es el que presenta fracaso respiratorio. En muchas ocasiones, esta disfunción orgánica es el motivo de ingreso en Cuidados Intensivos, pero en otros casos, se desarrolla durante la estancia del paciente grave en UCI, formando parte del síndrome de disfunción orgánica múltiple.

La insuficiencia respiratoria es la incapacidad del sistema respiratorio de realizar el intercambio gaseoso de oxígeno y dióxido de carbono entre el aire ambiente y el torrente sanguíneo. De este mismo modo, se define como la presencia de una hipoxemia arterial (PaO_2 menor de 60 mmHg), acompañada o no de hipercapnia (PaCO_2 mayor de 45 mmHg)²²⁴. Independientemente de la causa que produzca la insuficiencia respiratoria, las alteraciones del intercambio gaseoso deben de minimizarse mediante un tratamiento adecuado para asegurar el oxígeno a los diferentes órganos, prevenir el desarrollo de disfunción orgánica múltiple y, finalmente, el fallecimiento del paciente. Por tanto, asegurar un correcto intercambio gaseoso se convierte en prioritario de cara al pronóstico del paciente, utilizándose para ello, las diferentes terapias de soporte respiratorio con el objetivo de mantener una SpO_2 entre 94 – 98% en el paciente agudo y entre 88% y 92% en el paciente crónico²²⁵.

Para dicho tratamiento se dispone de múltiples dispositivos de asistencia respiratoria que pueden utilizarse de forma individual o alternándose entre ellos, dependiendo de la evolución del paciente. Entre estos dispositivos se encuentran la oxigenoterapia convencional, la oxigenoterapia de alto flujo, la VNI, la ventilación mecánica invasiva y la oxigenación mediante membrana extracorpórea (ECMO)^{11,225,226}.

Dentro de los dispositivos para el manejo de la insuficiencia respiratoria, la utilización de la VNI se ha convertido en los últimos años, en uno de los avances más importantes en el campo de la ventilación mecánica. Su uso en el manejo de la IRA se puede plantear como una herramienta eficaz para evitar la intubación endotraqueal e incluso como una alternativa a la ventilación mecánica invasiva, reduciendo las complicaciones derivadas de la misma, así como los días de estancia en UCI y en el hospital^{11,119}. Además, en algunas patologías, el uso de la VNI ha logrado mostrar una reducción de la mortalidad hospitalaria^{17,18}.

Aunque las complicaciones que se producen con esta terapia de soporte no invasivo son generalmente menos graves que las producidas durante la VMI, no dejan de ser importantes ya que, algunas de ellas, pueden estar relacionadas con el éxito o fracaso de la terapia. Entre las más importantes podemos encontrar las lesiones cutáneas, la reinhalación de CO₂, claustrofobia e intolerancia, las fugas aéreas y la asincronía paciente – ventilador¹⁴¹.

A pesar de que no es considerada una complicación como tal, se ha especulado el retraso de la intubación como una complicación de la VNI en aquellos pacientes en los que acaba fracasando este soporte respiratorio. El fracaso de la VNI se define como la necesidad de intubación endotraqueal o la muerte del paciente en UCI. La tasa de fracaso de la VNI varía según las series, entre el 5% y el 66% de los pacientes ventilados^{172,174}, dependiendo fundamentalmente de la etiología de la insuficiencia respiratoria, así como de numerosos factores relacionados con las características del paciente y la gravedad del episodio de fracaso respiratorio⁵⁷. El retraso de la intubación se ha asociado en numerosos estudios con un aumento de mortalidad en diferentes patologías^{57,180,184,192,198}, aunque esta asociación no se muestra en todos los estudios^{177,194}, por lo que su relación sigue siendo controvertida.

Un problema adicional que se evidencia a la hora de analizar la intubación de los pacientes con insuficiencia respiratoria en los que fracasa la VNI, es que tanto los criterios para definir la IRA y, por tanto, ser incluidos en los estudios, como los criterios que definen el fracaso del soporte no invasivo, son muy variables entre los múltiples ensayos publicados.

Este problema ha sido recientemente analizado en una revisión sistemática por Hakim et al²²⁷. Los investigadores analizan 53 ensayos clínicos realizados en pacientes con IRA y tratados con dispositivos respiratorios no invasivos. En relación al diagnóstico de esta patología, llama la atención que únicamente el 28% de los ensayos utilizan el criterio de presencia de disnea y el 39% la presencia de esfuerzo respiratorio. Pero más llamativo es que al analizar los criterios utilizados para definir la necesidad de intubación endotraqueal, únicamente el 66% de los ensayos clínicos comunican criterios respiratorios para ello y el 62% criterios no respiratorios. La mediana de criterios utilizados en los artículos analizados era de 8 con un rango intercuartil de 0 a 12. Los criterios más frecuentemente utilizados estaban relacionados con el intercambio gaseoso, pero la presencia de disnea o trabajo respiratorio excesivo sólo se define como un criterio para intubación en el 38% de los estudios, pero se comunica como resultado en menos del 10% de ellos. Sin embargo, este criterio es uno de los más importantes que deciden la intubación para algunos autores como Tobin et al²²⁸. Además, se evidencia una amplia variabilidad en otros puntos relacionados con la intubación. El 53% de los ensayos exigía el cumplimiento de cualquier criterio, un 30% requerían la presencia de más de uno, pero el 17% no indicaban claramente el número de criterios necesarios que marcaban el cese del dispositivo no invasivo y la necesidad de intubación. El 66% de los estudios no justificaban ni referenciaban la utilización de los criterios listados y el 47% de los estudios no mencionaban quien decidía la intubación. Por todo ello, la decisión de intubación de un paciente con insuficiencia respiratoria debe de basarse en una evaluación individual de cada paciente, basándose en un adecuado juicio clínico, valoración global del paciente, y un conocimiento tácito de los pros y los contras que condicionan la instauración de una vía aérea artificial y ventilación mecánica invasiva.

5.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS

En este trabajo se han analizado 885 pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos por insuficiencia respiratoria aguda de diferentes etiologías, tratados inicialmente con VNI y que precisan intubación orotraqueal tras fracaso de la misma.

La edad media de los pacientes fue aproximadamente de 63 años, con un rango entre 12 y 89 años y la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio eran hombres (61,1%). La edad de los enfermos analizados es similar a la de otras series publicadas sobre VNI en el tratamiento de la IR de diferentes etiologías, en la que la edad varía entre los 58 y los 65 años^{57,154,188}. Además, en la mayoría de los estudios, los pacientes que presentan fracaso de la VNI, suelen ser de mayor edad que los pacientes con éxito de la terapia^{174,208,211,229}.

En cuanto al año y mes de ingreso, se observa un mayor porcentaje de ingresos en los años 2003 y 2010, y durante los meses de enero y marzo, probablemente, esto último, en relación con los meses de invierno.

Según la procedencia, el lugar más frecuente fue la planta de hospitalización, seguido del área de urgencias. La procedencia de los pacientes antes de su ingreso en UCI es un factor importante relacionado con la evolución clínica, pero que no ha sido suficientemente analizado en otros estudios. Al igual que en nuestro trabajo, en la serie de Azoulay et al de pacientes inmunodeprimidos, la mayoría de ellos (57%) procedían de la planta de hospitalización, mostrando una relación, aunque sin alcanzar la significación estadística, entre la procedencia de planta de hospitalización y una peor evolución del paciente¹⁹².

Otra característica importante en los pacientes que ingresan en UCI es la presencia de antecedentes personales y comorbilidades de interés. Las más frecuentes en nuestra serie han sido el antecedente de exfumador, diabetes mellitus, obesidad, inmunosupresión y tabaquismo activo. En cuanto a otros antecedentes menos frecuentes, en nuestra serie sólo el 15,9% de los pacientes

tiene antecedente de EPOC, a diferencia de otras series, en las que este porcentaje está por encima del 25%^{37,187,230}. Este bajo porcentaje podría explicarse por diferentes motivos. En primer lugar, la UCI donde se ha realizado este trabajo atiende, fundamentalmente a enfermos con IRA hipoxémica, siendo este grupo casi el 80% de los pacientes del estudio. Por otro lado, en las series publicadas sobre pacientes con agudización de EPOC, dentro de este grupo, un elevado porcentaje suele presentar éxito de la terapia con VNI^{174,231}, y en este trabajo todos presentan fracaso de la VNI. Por último, los enfermos con EPOC son pacientes crónicos, en los que suele ser frecuente la presencia de orden de no intubación²³².

La puntuación del índice de comorbilidad de Charlson en nuestros pacientes muestra un valor no muy elevado, de 2 puntos de mediana, a diferencia de otras series²³³. Esto puede deberse a que, en este trabajo, un elevado porcentaje de casos presentaban IRA hipoxémica como etiología del fracaso respiratorio. Por otro lado, también es debido a la situación basal previa de los enfermos, ya que, pacientes con múltiples comorbilidades o con elevada fragilidad, presentan orden de no intubación y/o se les desestima el ingreso en UCI. En relación a la situación basal previa en nuestra serie, el 82% eran independientes para las actividades básicas de la vida diaria.

La utilización de índices de gravedad es una práctica habitual en los pacientes ingresados en UCI. Para evaluar el nivel de gravedad se utilizaron los índices APACHE II y SAPS II en las primeras 24 horas de estancia en UCI, de forma similar a otros estudios^{172,174,189,195,196}. El valor medio en la escala APACHE II fue de 24 puntos y de 49 puntos en la escala SAPS II. En los distintos trabajos publicados sobre VNI, los pacientes que presentan fracaso de la terapia presentan valores similares en ambas escalas a los de nuestra serie^{154,172,174,208,211,234}.

El tipo de insuficiencia respiratoria que presentaban los pacientes era IRA hipoxémica en el 79,4%, mientras que, el resto presentaban IRC agudizada. Las etiologías más frecuentes en la IRA hipoxémica fueron la neumonía en el 29,3%, el SDRA en el 10%, otras causas hipoxémicas en el 16%, la IRA postextubación

en el 14,4%, insuficiencia cardiaca en el 14%, EPOC 4%, asma en 1,4% y otras menos frecuentes como el SOH en el 0,8% y otras causas hipercápnicas. Entre los casos con IRC agudizada, el 11,1% presentaban criterios de bronquitis crónica, el 4,5% EPOC, 1,7% insuficiencia cardiaca 1,7% y otras causas menos frecuentes, como el SOH (0,8%) o asma (0,5%). En la literatura científica publicada, las etiologías de insuficiencia respiratoria tratadas con VNI más frecuentes son EAP cardiogénico¹⁸, agudización de EPOC¹⁷, neumonía¹⁷², SDRA¹⁵⁴ e IR postextubación^{57,235}. Dentro de estas series, las etiologías que presentan más frecuencia de fracaso de la VNI y precisan intubación, son la neumonía y el SDRA, de forma similar a los pacientes de nuestro estudio^{189,235}.

La causa más frecuente de fracaso de la VNI que motivó la intubación en los pacientes de nuestra serie fue la incapacidad para corregir la hipoxia, objetivándose en el 65,3%. Las otras causas fueron inestabilidad hemodinámica, incapacidad para corregir la taquipnea, presencia de complicaciones relacionadas con la VNI e incapacidad para el manejo de secreciones respiratorias. Estas causas de fracaso son similares a los de otros estudios publicados en la literatura, como el de Antonelli et al, en el que el 62% fue por incapacidad para corregir hipoxia, el 13% incapacidad para manejo secreciones, 11% inestabilidad hemodinámica, intolerancia a la mascarilla en el 9% e incapacidad para corregir la disnea en el 5%⁵⁷. En el estudio de Luo et al sobre factores de riesgo para fracaso de la VNI en pacientes con EAP, la causa más frecuente de fracaso fue también la incapacidad para corregir la hipoxia aunque en un porcentaje menor (45,4%), y entre las otras causas, el 27,3% fue por parada cardiorrespiratoria o inestabilidad hemodinámica²⁰⁸.

El momento desde el inicio de la terapia con VNI hasta la intubación del paciente ha sido objeto de numerosos trabajos para demostrar si el tiempo hasta la intubación está relacionado con el pronóstico^{63,132,173,200,209}. En nuestra serie, la mediana de tiempo desde el inicio de la VNI hasta la intubación fue de 20 horas, y en días, la mediana fue un día. El momento del fracaso de la VNI muestra dos picos en los extremos del periodo de uso de la VNI. La mayoría de los fracasos se producen en las primeras 12 horas de tratamiento y a partir de las 48 horas. Contabilizando el tiempo en días, el 54,8% de los fracasos se

producen en el primer día de tratamiento. Estos resultados difieren claramente con los mostrados por otros autores. Antonelli et al muestran que el momento más frecuente de fracaso de la VNI fue entre la 25-48 horas con un 37% de pacientes, seguido de un 23,1% entre la 13-24 horas⁵⁷. En la serie de Carratu et al, sobre pacientes EPOC con IRC agudizada tratados con VNI, del total de fracasos, el 57% presentaron fracaso precoz dentro de las primeras 2 horas de VNI y el 43% fracaso tardío¹⁷⁴. Rialp et al muestran en su estudio sobre VNI en pacientes con neumonía sin antecedentes de EPOC, que el 70% de los fracasos de la VNI fueron en las primeras 48 horas²⁰¹. Finalmente, en la serie de Corrêa et al sobre pacientes con IRA de etiología diversa tratados con VNI, de los pacientes con fracaso, el 61,5% fracasaron en las primeras 24 horas¹⁸⁷.

La necesidad de conocer los factores de riesgo para fracaso de la VNI es un punto crucial para el manejo de estos enfermos. El reconocimiento de aquellas características del paciente o del proceso patológico, así como del soporte ventilatorio que influyen en el pronóstico y evolución del proceso, es de enorme utilidad. Con ello podríamos diferenciar que pacientes se beneficiaran más de la técnica, de aquellos con una probabilidad elevada de fracaso. En estos últimos casos, se debería de extremar aún más la vigilancia para impedir el retraso del tratamiento definitivo en caso de fracaso, que sería la intubación e instauración de la VMI. En este sentido, Duan et al²¹¹ realizan un estudio multicéntrico para crear y validar una escala con variables fácilmente medibles en la clínica diaria, que sirviera para predecir el fracaso de la VNI. De esta forma, la medición de frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, escala de coma de Glasgow, índice de oxigenación y nivel de pH arterial conforman la escala HACOR. En este trabajo, la presencia de una puntuación mayor de 5 puntos predice un alto riesgo de fracaso de la VNI. En nuestro estudio de pacientes con fracaso de la VNI, la mediana de puntuación de esta escala fue de 6 puntos.

En los últimos años, el uso de la VNI ha sufrido un crecimiento importante en su aplicación³⁷ y, con ello, los tipos de ventiladores también han ido cambiando. Inicialmente, se utilizaban ventiladores convencionales en modalidad para VNI pero, recientemente, se están utilizando ventiladores específicos de no invasiva. En nuestro trabajo, la totalidad de los pacientes

analizados han recibido terapia con presión positiva a través de estos ventiladores específicos para la modalidad no invasiva. El ventilador más frecuentemente utilizado ha sido la BiPAP VISION® en el 88% de los casos, seguido del ST-D® en el 8,1%, V60® en 2,9% y Carina® en 0,9%. En los estudios publicados, el ventilador más utilizado fue también el modelo BiPAP VISION®^{188,199,206,234,236-238}. Aunque en menor frecuencia, algunos trabajos utilizan ventiladores convencionales con modalidad para VNI^{176,207}. No hay estudios clínicos importantes ni definitivos que hayan hecho hincapié en la mayor eficacia de un ventilador sobre otro. En estudios multicéntricos, sobre todo observacionales, donde se han utilizado diferentes tipos de ventiladores no se ha evaluado el tipo de ventilador ni su relación con la evolución del paciente^{182,239}.

Lo mismo ocurre con el modo ventilatorio utilizado en el tratamiento del paciente. El utilizado con más frecuencia en nuestros pacientes fue el modo doble nivel de presión en un 95,4%, mientras que el modo CPAP sólo se utilizó en el 4,6%. De forma similar, en los trabajos publicados también la modalidad más frecuentemente utilizada era el modo doble nivel de presión^{57,174,206,211,234}, aunque en otros también se ha utilizado el modo CPAP, sobre todo en estudios que incluían pacientes con EAP cardiogénico^{39,208,235}.

Mucho más analizado ha sido el tipo de interfaz empleado. En este trabajo se utilizó la mascarilla orofacial en el 96,9% como han hecho la mayor parte de los autores en los trabajos publicados^{180,183,198,208,211,233,234}. En la literatura científica, el uso de la mascarilla total facial también está descrito, en ocasiones de inicio o cuando existen complicaciones relacionadas con la mascarilla oronasal, como lesiones cutáneas e intolerancia^{57,206}. Otros autores abogan por el uso de la interface tipo helmet, sobre todo desde la notificación de una disminución de mortalidad con el uso de este dispositivo en pacientes con SDRA^{70,74}.

Según la etiología y la gravedad del proceso, los parámetros ventilatorios utilizados podían variar. Durante el periodo del estudio, existía un protocolo actualizado en la UCI, que recomendaba las presiones a utilizar, así como las

modificaciones a realizar, aunque según el estado clínico del paciente y según los datos gasométricos, los niveles de presión eran programados de forma individual. Los valores medios de IPAP inicial y máxima fueron de 15 cmH₂O y 18 cmH₂O, respectivamente, los valores de EPAP inicial y máxima fueron de 7 cmH₂O y 9 cmH₂O, y la FiO₂ inicial y máxima de 66% y 78%, hallazgos similares a otros estudios publicados^{175,199}. En la serie de Luo²⁰⁸, los valores de IPAP fueron más elevados en los pacientes con fracaso de la VNI que en los pacientes con éxito de la terapia, con 15 cmH₂O y 12 cmH₂O, respectivamente. Sin embargo, los valores de EPAP fueron de 5 cmH₂O en ambos grupos, claramente inferiores a los utilizados en este trabajo.

La gravedad del fracaso respiratorio puede establecerse mediante los parámetros gasométricos que miden el intercambio gaseoso del paciente. En el caso del paciente con IRA hipoxémica es fundamental la relación entre la PaO₂ y FiO₂. Los pacientes del estudio presentaban los siguientes valores medios en la gasometría al inicio de la terapia: pH 7,30, PaCO₂ 42 mmHg, FR 35 rpm y PaO₂/FiO₂ 140 mmHg. Además, estos parámetros gasométricos se midieron también a la hora de inicio de la VNI, obteniendo una muy leve mejoría en la FR y en la PaO₂/FiO₂, siendo de 33 rpm y 147 mmHg, respectivamente. En los estudios analizados la gravedad del proceso respiratorio es muy variable. En la serie de Luo et al, los pacientes con fracaso de la VNI muestran una FR similar, aunque una PaO₂/FiO₂ inferior a la de nuestros pacientes²⁰⁸. En la serie de Duan et al, los pacientes con fracaso de la VNI muestran valores de FR y PaO₂/FiO₂ similar a nuestro estudio, de 34 rpm y 137 mmHg, respectivamente²¹¹. En la serie de Frat et al, los pacientes con fracaso de la VNI presentaban valores similares a nuestra serie, con una FR 33 rpm y una PaO₂/FiO₂ 135 mmHg²²⁹. Además de los parámetros respiratorios, para valorar la gravedad de los pacientes se midieron también parámetros neurológicos y hemodinámicos. La mayoría de los pacientes presentaban un adecuado nivel de consciencia, medido con la escala de coma Glasgow, con una media de 14 puntos tanto al inicio como a la hora de VNI. En relación a la situación hemodinámica, la mayoría de los pacientes mantenían estabilidad. La inestabilidad hemodinámica grave, con hipotensión e hipoperfusión tisular sin respuesta a drogas vasoactivas, ha sido considerada un

criterio de exclusión para nuestro estudio, al igual que ocurre en trabajos similares sobre el uso de VNI^{57,154,187,199,208}.

Aunque el uso de la VNI suele ser bien tolerada y con ella se evitan las complicaciones de la intubación y VMI, esta terapia no está exenta de riesgos y complicaciones. En nuestro trabajo, las complicaciones relacionadas con la VNI han sido frecuentes, presentando el 36,4% de los pacientes, al menos una complicación. La más frecuente fue la lesión cutánea, objetivándose en el 27,2% de los pacientes, seguido de irritación ocular en el 11,5%, claustrofobia en el 9,8%, distensión gástrica en el 5%, intolerancia total en el 4% y otras menos frecuentes como vómitos y broncoaspiración. A pesar del alto porcentaje de complicaciones, estos datos son similares a los publicados en otras series sobre el uso de VNI en la insuficiencia respiratoria de diferentes etiologías^{141,172,240}, aunque en otros estudios se observa un menor porcentaje de estas complicaciones⁵⁷. Una de las complicaciones más importantes es la intolerancia total a la VNI, fundamentalmente porque suele desencadenar al fracaso de la terapia. En nuestra serie, la intolerancia ocurrió en el 4% de los pacientes, porcentaje similar a la serie de Liu, en el que el 5,2% de los pacientes presentaron intolerancia total⁵². Las complicaciones infecciosas en nuestros pacientes también fueron frecuentes, presentando el 42,8% algún tipo de infección nosocomial o sospecha de infección en la UCI. Esta complicación se desarrolla tras la intubación endotraqueal y necesidad de ventilación invasiva. Estos datos concuerdan con otras series, ya que en los pacientes intubados el porcentaje de complicaciones infecciosas suele ser elevado^{176,184}. Las complicaciones más frecuentes en nuestra serie fueron en el 21,7% el síndrome febril sin foco, pero tratado con antibióticos, seguido de NAVM en el 19,9%. En los estudios publicados, el porcentaje de NAVM en pacientes con fracaso de la VNI oscila entre el 20-30%, porcentaje similar al encontrado en nuestra serie^{57,154,180}.

La IRA se asocia, la mayoría de las veces, a disfunción de otros órganos, sobre todo, cuando la etiología del proceso respiratorio es una infección. Para la evaluación del síndrome de disfunción orgánica en nuestra serie, se realizó el índice SOFA al ingreso y el máximo durante toda la estancia, con una media de

5 y 12 puntos, respectivamente. Durante el periodo de VNI, la media del índice SOFA fue de 7,5 puntos. En la literatura científica publicada, los pacientes con fracaso de la VNI presentan medianas en la escala SOFA entre 5 y 7 puntos^{191,195,196,234}, aunque en algunas series, estos pacientes presentan un índice SOFA mayor, con valores superiores a 9 puntos¹⁷².

Los pacientes con fracaso de la VNI muestran una estancia en UCI y hospitalaria prolongadas. La estancia media en UCI y hospitalaria en los pacientes de este trabajo fue de 12 días y 21 días, respectivamente. Estos datos son similares a los obtenidos en otros trabajos, en los que la duración de la estancia en UCI en pacientes con fracaso de la VNI oscila entre 9 y 15 días^{57,172,183,187} y la estancia hospitalaria entre 21 y 30 días^{172,183,187}.

La evolución clínica de los pacientes en nuestra serie, muestra una mortalidad en UCI del 52% y hospitalaria del 57%. El porcentaje de mortalidad, tanto en UCI como hospitalaria, en pacientes con fracaso de la VNI está en consonancia con lo publicado en la literatura científica, oscilando la media de los porcentajes de mortalidad en las diferentes series alrededor del 50-60%^{57,154,174,208}. En otras series, este porcentaje se eleva a cifras de hasta el 70%, pero en estudios donde los pacientes tienen patología oncológica o hematológica^{183,192}.

5.3. FACTORES DE RIESGO PARA MORTALIDAD HOSPITALARIA

El conocimiento de los factores de riesgo para mortalidad hospitalaria es importante a la hora de realizar el pronóstico del paciente, así como para poder proporcionar a los familiares una información más precisa de la evolución del enfermo.

En el presente trabajo se realizó un análisis univariante y multivariante para comparar los diferentes factores de riesgo y su relación con la evolución hospitalaria de los pacientes. Con ello, hemos objetivado que numerosos factores se encuentran relacionados con la mortalidad de los pacientes con IRA

de diferentes etiologías, tratados con VNI y que precisan intubación por fracaso de la misma.

Se ha analizado una gran cohorte de pacientes con fracaso de la VNI durante un periodo de 20 años. Al agrupar por tramos los años de ingreso, se observa una disminución progresiva de la mortalidad en el último periodo del estudio, del año 2011 al 2017, debido posiblemente a una mayor experiencia en el uso de la terapia respiratoria. Por meses, también de forma significativa, se observa un mayor porcentaje de fallecidos en los meses de invierno, coincidiendo con la época de mayor incidencia de infecciones respiratorias, pero también durante el mes de agosto, relacionado posiblemente con los meses de vacaciones. En el estudio de Chandra et al³⁶, realizado durante 10 años en pacientes con diagnóstico previo de EPOC, al contrario que en nuestra serie, con el paso de los años, la mortalidad sufrió un aumento progresivo en los enfermos con fracaso de la VNI. Aunque los autores no encuentran una explicación clara para este hallazgo, probablemente pueda ser por las diferencias en las características sociodemográficas de los pacientes analizados.

Entre las variables demográficas, la edad media se ha relacionado con la evolución de los pacientes, siendo los fallecidos de mayor edad que los dados de alta vivos, con 66 años y 59 años, respectivamente. Esta relación también se ha observado en otras series similares, en las que incluso mediante análisis multivariante se ha demostrado que la edad fue factor independiente asociado a mortalidad hospitalaria^{172,178,192}.

Otra variable demográfica importante es el género de los pacientes, encontrando también relación con la mortalidad hospitalaria. El porcentaje de hombres fue más elevado tanto en el grupo de fallecidos como en los vivos, pero más elevado en los fallecidos, con 64,5% y 56,9% respectivamente. En estudios similares sobre el uso de VNI, aunque de forma no significativa, el porcentaje de hombres suele ser mayor tanto en el grupo de éxito como de fracaso de la VNI, pero más elevado en el grupo de fracaso^{174,175,208,233,234}. Además, en el estudio de Carvalho et al, el género masculino fue factor independiente asociado con fracaso de la VNI, pudiendo relacionarse con la evolución hospitalaria¹⁸⁸.

El nivel de gravedad, medido por cualquiera de los índices utilizados en UCI, se relacionó claramente con la evolución de los pacientes. Los valores en las escalas APACHE II y SAPS II fueron más elevados en los fallecidos. En estudios observacionales similares, en el análisis multivariante los índices de gravedad se muestran como factores independientes asociados con mortalidad hospitalaria^{39,182,191,200,209,241}. Del mismo modo, la disfunción multiorgánica medida mediante el índice SOFA, también se ha relacionado de forma significativa con la mortalidad de los pacientes, con valores más elevados en esta escala en los fallecidos, al igual que se ha objetivado en otras series^{172,192}.

La procedencia de los pacientes es un factor importante que en nuestro estudio se ha relacionado con la evolución, pero que no ha sido suficientemente analizado en otros estudios. En nuestra serie, entre los pacientes fallecidos el 65,1% procedían de la planta de hospitalización. Esta relación podría explicarse, posiblemente, por el retraso en la aplicación de VNI, ocasionando una mayor mortalidad una vez ingresados en UCI. En uno de los estudios realizado por Azoulay et al¹⁹², la procedencia del paciente antes de ingresar en UCI se relacionaba con el fracaso de la VNI, siendo mayor cuando el enfermo procedía de planta de hospitalización.

Entre los antecedentes y comorbilidades estudiadas, los factores más importantes que se relacionan con el pronóstico de los pacientes fueron la inmunodepresión, la presencia de cáncer, el hábito tabáquico y la dependencia. En nuestra serie, se evidencia una relación entre el tabaquismo activo al ingreso y una menor mortalidad, posiblemente relacionado con el diagnóstico de IRC agudizada en el marco de una enfermedad pulmonar crónica. En dos estudios multicéntricos de Demoule et al^{39,182} y en el de Rialp et al²⁰¹, se demuestra mediante análisis multivariante que la inmunosupresión fue factor independiente asociado con mortalidad hospitalaria. De igual forma, en la serie de Thille et al²⁰⁷ sobre pacientes con IRA hipoxémica tratados con VNI, la presencia de cáncer fue factor independiente asociado con fracaso de la terapia.

El tipo de IRA, hipoxémica o crónica agudizada no se relacionó con la evolución de los pacientes, pero sí se relacionó la etiología tanto de la IRA como

de la IR crónica agudizada. Entre las etiologías de la IRA, el mayor porcentaje de fallecidos fue en los pacientes con diagnóstico de ICA, SDRA y neumonía. Entre los tipos de IRC agudizada el mayor porcentaje de fallecidos fue en pacientes con criterios de bronquitis crónica. Los pacientes intubados debido a una agudización del síndrome obesidad hipoventilación mostraron una supervivencia del 100%. En numerosos estudios similares, el SDRA y la neumonía como etiologías del fracaso respiratorio agudo se muestran como factor independiente asociado con fracaso de la VNI^{57,176,184,207}. La elevada mortalidad de los pacientes con ICA está relacionada claramente con la presencia o desarrollo de shock cardiogénico tras la intubación. De forma similar a otras series, estos pacientes presentan una mortalidad muy elevada^{208,242}.

Los parámetros hemodinámicos, respiratorios y gasométricos en nuestros pacientes también se han relacionado con la mortalidad hospitalaria. A nivel hemodinámico, los valores de presión arterial sistólica y media, tanto al inicio como a la hora de VNI, se relacionan con una mayor mortalidad aún estando dentro de rangos normales. Ambas cifras tensionales presentan valores más bajos en los pacientes fallecidos. Del mismo modo, los valores del lactato sérico también se relacionaron con la mortalidad, con valores más elevados en los fallecidos. En otros estudios esta diferencia en los valores de cifras tensionales y lactato se observa de forma similar, pero al comparar los pacientes con éxito y fracaso de la VNI²⁰⁸. Los valores de PaCO₂ tanto al inicio como a la hora de VNI, también se han relacionado con el pronóstico del paciente, con valores más bajos en los pacientes fallecidos. En relación con el intercambio gaseoso, la ratio PaO₂/FiO₂ al inicio de la VNI se relacionó con la evolución de los pacientes, con menores niveles de oxigenación en los pacientes fallecidos. En numerosos estudios los valores de la ratio PaO₂/FiO₂ se relacionan como factor independiente tanto de fracaso de la VNI^{57,171,172,192,196}, como de mortalidad hospitalaria^{190,192}. La mayor gravedad del fracaso respiratorio, medido por la alteración del intercambio gaseoso, así como por la generación del lactato, relacionado a su vez con la hipoperfusión tisular, lógicamente se acompañan de un incremento de la mortalidad.

Otra variable relacionada con la evolución de los pacientes fue la aparición de complicaciones relacionadas con el uso de la VNI, desarrollándose en un 65,5% de los enfermos fallecidos. Estas complicaciones son muy frecuentes, pero de escasa gravedad. Se ha evidenciado que, tanto el número como el tipo de complicaciones, se relacionaron con la mortalidad hospitalaria, siendo más frecuentes las lesiones cutáneas, la irritación ocular, así como la claustrofobia en los pacientes fallecidos. En la serie de Antonelli et al, el porcentaje de aparición de complicaciones asociadas a la VNI fue similar en el grupo de éxito y fracaso de la terapia. Estas complicaciones fueron la necrosis facial, conjuntivitis y distensión gástrica⁵⁷. En el estudio de Luo et al, la intolerancia a la mascarilla fue, de forma significativa, más frecuente en los pacientes con fracaso de la VNI²⁰⁸. Las complicaciones secundarias a la VNI se relacionan con múltiples factores, siendo, uno de los más importantes, la duración del soporte respiratorio. Debido a ello, los pacientes que desarrollan estas complicaciones, son aquellos en los cuales se mantiene durante más horas la VNI, relacionándose esto con un peor pronóstico.

La evidencia científica actual para el uso de VNI en la IRA es controvertida. Excepto para la IRC agudizada grave del paciente EPOC¹⁷ y el edema agudo de pulmón¹⁸, no existen suficientes ensayos clínicos que hayan demostrado de forma fehaciente la eficacia de la VNI en disminuir la intubación endotraqueal y la mortalidad¹¹. Esto es especialmente importante en los pacientes con IRA de novo debido a neumonía o SDRA. Debido a ello, sobre todo en estos pacientes se recomienda la intubación en vez del uso de VNI. Pero si se intenta un curso inicial de VNI, no se debe prolongar demasiado su uso si los síntomas y signos de fallo respiratorio y el intercambio gaseoso no mejoran de forma significativa.

En nuestra serie, todos los pacientes analizados precisaron intubación orotraqueal tras fracaso de la VNI, produciendo un retraso en la intubación que se ha relacionado con un aumento de la mortalidad hospitalaria a medida que se prolongan las horas de la terapia respiratoria no invasiva. El fracaso de la VNI per se, es un factor de riesgo de mortalidad. A pesar de ello, persiste la duda si el exceso de mortalidad que se produce al fracasar la VNI, está producida por la

mayor gravedad de los pacientes que finalmente son intubados, como se demuestra en múltiples estudios publicados^{182,183,186,191,192,201}, o si es el retraso en establecer el tratamiento definitivo de la IRA, es decir, la intubación y la instauración de VMI, lo que contribuye una mayor mortalidad.

En nuestro trabajo, esta relación entre el retraso en la intubación medido por las horas de VNI previo a la intubación y la evolución del paciente se ha analizado de diferentes formas.

Si el retraso de la intubación se relaciona con una mayor mortalidad, la duración de la VNI previa a la intubación, medida como la media o mediana de horas o días de duración de la terapia, debería de ser mayor en los pacientes fallecidos que en los que sobreviven. La demostración de la asociación de estas dos variables debería de contemplar una aproximación mediante análisis univariante, pero también multivariante para descartar la influencia de variables de confusión sobre las asociaciones. También se puede calcular la capacidad discriminante de una variable sobre el evento a estudio, mediante el cálculo del área bajo la curva de la curva ROC que relaciona ambas variables. Pero, además, el momento del fracaso de la terapia con VNI también es un factor importante que en nuestro estudio se relacionó con la evolución de los pacientes. La categorización de la duración de la VNI en tramos de horas y su relación con la evolución de los pacientes también podría indicar la presencia de una asociación entre las dos variables.

5.4. DURACIÓN DE LA VNI Y EVOLUCIÓN DEL PACIENTE

A pesar de la controversia sobre si el retraso de la intubación se relaciona o no con un peor pronóstico, y los datos aportados por la literatura científica, ningún estudio ha sido diseñado para responder a esta cuestión. Sin embargo, diferentes series observacionales y algún ensayo aleatorizado muestran resultados contradictorios cuando analizan este problema.

No obstante, existe una convicción generalizada sobre la relación entre la duración de la VNI antes de la intubación y la mortalidad de los pacientes. El

motivo por el cual, un retraso en la intubación se relaciona con un peor pronóstico no está suficientemente aclarado. Se podría especular que, en un paciente con persistencia de hipoxemia, taquipnea y signos de fatiga muscular, existe un compromiso en el aporte de oxígeno a los diferentes órganos vitales, que condicionaría una mayor disfunción orgánica en el que caso de que estas anomalías no fueran revertidas rápidamente. Normalmente, la intubación y conexión a VMI, junto con la sedación del paciente, minimiza el aporte de oxígeno a la musculatura respiratoria, derivándose el flujo sanguíneo y, por tanto, el oxígeno, al resto de órganos vitales, como son corazón, cerebro y riñón. Esta situación podría prevenir la disfunción orgánica y el mantenimiento de la fisiología normal del organismo.

En algunos estudios se ha evidenciado que, en los pacientes intubados tras un periodo de VNI, que finalmente fallecen en el hospital, este tiempo entre el inicio de VNI y la intubación es más prolongado¹⁷². En nuestra serie, este periodo hasta la intubación, medido en horas, también se relacionó con la mortalidad de los pacientes, siendo de 37 horas en los fallecidos y de 6 horas en los vivos. Esta diferencia en las horas hasta la intubación se ha observado en diferentes series de características similares^{172,173,200}.

Ya en el año 1998, Wood et al²⁰⁵, realizan un ensayo clínico en el que aleatorizan a pacientes con IRA de etiología mixta en un servicio de urgencias, a recibir VNI frente a oxigenoterapia convencional. El tiempo hasta la intubación fue mayor en el grupo de pacientes que recibieron VNI, dando lugar a un retraso en la intubación y a una mayor mortalidad en estos pacientes. Del mismo modo, Esteban et al⁶³, también en un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizan a pacientes con IRA postextubación, a recibir VNI o terapia médica convencional. El tiempo hasta la reintubación fue, de forma significativa, mayor en el grupo de pacientes que recibieron VNI, relacionándose la mortalidad con el retraso en la intubación de estos pacientes. En la serie observacional de Festic et al²⁰⁰, realizada en pacientes no VIH con neumonía por *Pneumocystis*, el tiempo desde el inicio de la VNI hasta la intubación fue mayor en los enfermos fallecidos. Además, el retraso en la intubación se asoció con una mayor mortalidad en estos pacientes. También Kikuchi et al²⁰⁶, de forma retrospectiva analizan dos grupos

de pacientes antes y después de la elaboración de un protocolo para el uso de VNI. El tiempo hasta la intubación, así como la mortalidad hospitalaria, disminuyen, tanto en los pacientes hipercápnicos como en los hipoxémicos, tras implantar el protocolo, aunque ambas sin alcanzar la significación estadística. De igual forma, en el estudio observacional de Carrillo et al¹⁷² realizado en pacientes con neumonía comunitaria tratados con VNI, en los enfermos con IRA de novo, el tiempo hasta la intubación fue mayor en los fallecidos. En los pacientes con IR crónica el resultado fue el mismo, aunque en estos de forma no significativa. En la serie de Purwar et al²⁰⁹ de pacientes con IRA tratados con VNI, entre los factores predictivos independientes relacionados con la evolución de los pacientes, el tiempo de VNI antes de la intubación se mostró como un fuerte predictor de mortalidad. Finalmente, Vaschetto et al²¹² en su reciente estudio en pacientes con IRA hipoxémica secundaria a SDRA por COVID-19 tratados con VNI, muestran la duración de la CPAP como factor de riesgo independiente asociado con mortalidad en aquellos pacientes que precisaron intubación.

Aunque el análisis estadístico demuestre relación entre dos factores, la presencia de variables de confusión puede hacer que esta relación no sea cierta. Por este motivo, en la determinación de los factores predictivos de un suceso, es necesario conocer cuál de estos factores es independiente de otras variables. Esto, generalmente, se realiza mediante análisis multivariante, siendo el más utilizado para la valoración de los factores de riesgo de un suceso, la regresión logística²⁴³. En nuestra serie de pacientes, los factores predictivos independientes para mortalidad son varios, pero, entre ellos, las horas desde el inicio de la VNI hasta la intubación es uno de los más importantes. Por cada hora de retraso hasta que se intuba al paciente debido a la utilización de la VNI se produce un incremento de la mortalidad de 1,05 veces. Esta relación es claramente significativa y corrobora la afirmación de que existe una relación entre el retraso en la intubación y un peor pronóstico.

Finalmente, otra forma de analizar la relación entre dos variables, es la capacidad de discriminar el suceso mediante una de ellas. Cuando se compara la capacidad discriminatoria de una variable cuantitativa, como puede ser las

horas de VNI antes de la intubación, con la mortalidad del paciente, se puede utilizar también el análisis mediante curva ROC²⁴⁴. En nuestra serie, el área bajo la curva de la comparación de estas variables muestra un valor elevado, aunque el intervalo de confianza inferior está por debajo de 0,8²⁴⁵. Intentamos también determinar el punto de corte óptimo en las horas de VNI, que en nuestro caso fue de 9 horas. Sin embargo, ni el cociente de probabilidad positivo ni negativo son lo suficientemente adecuados para una correcta aplicación²⁴⁶.

5.5. MOMENTO DE LA INTUBACIÓN Y RELACIÓN CON EL PRONÓSTICO

Pocos estudios han analizado la relación existente entre el momento de la intubación cuando fracasa la VNI, con las características del paciente y su pronóstico. Ozyilmaz et al¹⁶⁸, realizan una revisión sobre esta cuestión, pero centrándose, fundamentalmente, en la causa de fracaso de la VNI. Sin embargo, la relación entre el momento de fracaso de este soporte respiratorio no invasivo y la evolución hospitalaria ha sido muy poco estudiado.

Al agrupar los pacientes de nuestra serie en tramos de horas hasta la intubación, observamos que las variables analizadas muestran diferencias en algunos valores. Entre las variables demográficas, la edad es mayor en los pacientes con intubación más tardía. En la escala de coma de Glasgow, destaca un menor valor en los enfermos intubados en las primeras horas. En relación a los parámetros respiratorios, la frecuencia no muestra diferencias significativas según el momento de la intubación, sin embargo, tanto el pH como la pCO₂ mostraban valores más alterados en los pacientes que se intuban en las primeras horas. El intercambio gaseoso medido mediante la ratio PaO₂/FiO₂ muestra valores similares en los grupos, con menores niveles en los intubados más precozmente. La gravedad inicial del paciente medida mediante el índice SAPS II y la escala SOFA al ingreso en UCI muestra valores similares en los cinco grupos. No obstante, a medida que se retrasa el momento de la intubación, la disfunción multiorgánica medida con el SOFA máximo va incrementándose, del mismo modo que las complicaciones relacionadas con la VNI. Todo esto condiciona un incremento en la estancia y la mortalidad hospitalaria. El mayor porcentaje de fallecidos se encuentra en el grupo de fracaso por encima de 48

horas, seguido del grupo de fracaso entre 24-48 horas. El porcentaje más elevado en los pacientes dados de alta vivos se observa en el grupo de fracaso entre 1-12 horas. Varios estudios han analizado esta relación entre intubación precoz frente a tardía y pronóstico, con un aumento de mortalidad a medida que se retrasa la intubación^{172,174,211}.

Estos hallazgos se ven corroborados por nuestro análisis apareando mediante propensión en dos grupos de pacientes con un punto de corte en el momento de la intubación a 12, 24 y 48 horas. Las variables que se usan para aparear son los factores de riesgo y algunas de las variables fundamentales que influyen en el pronóstico del paciente. De esta forma, los grupos que se crean muestran unos niveles de gravedad al inicio del cuadro clínico similares, pero en todos los casos, la gravedad medida por el síndrome de disfunción orgánica múltiple se incrementa en el grupo de pacientes con mayor duración de la VNI. Tanto los pacientes que se intuban con un punto de corte de 12 horas, como de 24 o 48 horas, se caracterizan por un aumento de las necesidades de las drogas vasoactivas, por desarrollar un mayor número de complicaciones nosocomiales, así como por un aumento de la mortalidad hospitalaria.

La mayor diferencia en la mortalidad se evidencia en el grupo de 12 horas de punto de corte, mientras que, esta disminuye cuando el punto de corte de intubación se mide a las 48 horas. Estos hallazgos son similares a los mostrados por Duan et al²¹¹ en su estudio donde se valida la escala HACOR como predictor de intubación endotraqueal en pacientes con IRA hipoxémica. En esta serie, la mortalidad hospitalaria en los pacientes intubados en las primeras 12 horas fue del 66%, elevándose al 79% en los intubados más allá de este momento. En una población similar, Kang et al²¹⁵ evalúan la eficacia de la oxigenoterapia de alto flujo a través de cánula nasal. En este trabajo se muestra que el fracaso tardío más allá de las 48 horas de aplicación del dispositivo no invasivo se asoció a un exceso de mortalidad, siendo la mortalidad en UCI en estos pacientes del 66,7% frente al 39,2% de los que fracasaron en las primeras 48 horas. Tanto el intercambio gaseoso medido mediante la ratio PaO_2/FiO_2 como la gravedad mediante el índice APACHE II, eran similares en los dos grupos de pacientes al inicio de la terapia no invasiva e incluso antes de la intubación. Además, los

autores también realizan análisis de propensión, corroborando el hallazgo de una disminución de mortalidad en los pacientes con intubación más temprana. Este estudio, que evalúa el retraso de la intubación relacionado con el uso inicial de la oxigenoterapia de alto flujo es el único que ha evaluado la relación entre el uso de un dispositivo respiratorio no invasivo y la evolución de los pacientes. Sus hallazgos y conclusiones son similares a los de nuestro trabajo.

5.6. DURACIÓN DE LA VNI Y EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN TIPO Y ETIOLOGÍA DE LA IRA

En nuestra serie, también analizamos la relación entre la duración de la VNI antes de la intubación, según el tipo de insuficiencia respiratoria, hipoxémica o IR crónica agudizada, y la etiología.

En el caso de los pacientes con IRA hipoxémica, numerosas variables se relacionaron con la evolución hospitalaria de los enfermos. Entre las variables demográficas, la edad se relacionó con el pronóstico, siendo los pacientes fallecidos de mayor edad, con 65 años y 56 años, respectivamente. Esta asociación se puede observar en otras series similares de pacientes con IRA de novo, en las que la edad es mayor en los enfermos fallecidos¹⁷², e incluso se muestra en varios estudios, mediante análisis multivariante, como factor independiente de mortalidad en UCI^{191,201}. El género, sin embargo, no se relacionó con la evolución. El nivel de gravedad de los pacientes, medido según la escala SAPS II, así como la disfunción multiorgánica medida con la escala SOFA al ingreso y el máximo durante su estancia, se relacionaron con la evolución hospitalaria, con puntuaciones más altas en los enfermos fallecidos. En numerosos estudios de la literatura científica en pacientes con IRA hipoxémica, el SAPS II se asocia como factor independiente asociado con mortalidad^{39,182}. La procedencia de los pacientes también se relacionó con la evolución, siendo el mayor porcentaje de fallecidos aquellos que procedían de planta de hospitalización, de igual forma que en la serie de pacientes inmunodeprimidos de Azoulay et al¹⁹². Las complicaciones de la VNI se relacionaron con el pronóstico, presentando el 43% de los enfermos fallecidos alguna complicación. Entre los antecedentes y comorbilidades de los pacientes

con IRA hipoxémica, el 32,4% de los pacientes fallecidos presentaban inmunodepresión. El tiempo, medido en horas, desde el inicio de la VNI hasta la intubación de los pacientes también se relacionó con la evolución hospitalaria, siendo de 35 horas en los enfermos fallecidos y de 6 horas en los que sobrevivieron.

Del mismo modo que en la IRA hipoxémica, los pacientes con IR crónica agudizada, numerosas variables se relacionaron con la evolución hospitalaria. En este caso, entre las variables demográficas, ni la edad ni el género se relacionaron con el pronóstico de los enfermos. La procedencia sí se relacionó, con un mayor porcentaje de fallecidos en los pacientes que procedían de planta de hospitalización. De las escalas de gravedad, el SAPS II no se relacionó con la evolución, pero sí el SOFA al ingreso y máximo, con valores más altos en los enfermos fallecidos. El antecedente de inmunodepresión en estos pacientes fue también más frecuente en los fallecidos. Las complicaciones de la VNI tampoco se relacionaron con el pronóstico de los enfermos. El tiempo, medido en horas, desde el inicio de la VNI hasta la intubación, fue de 33 horas en los fallecidos y de 6 horas en los vivos, de forma similar a los pacientes con IR crónica analizados en otros estudios¹⁷².

Además de evaluar los factores de riesgo relacionados con el pronóstico de los pacientes según el tipo de insuficiencia respiratoria, se analizó también la relación entre las horas hasta la intubación según la etiología de la IRA y la evolución hospitalaria. Todas las etiologías de IRA, excepto la crisis asmática y otras causas crónicas, se relacionaron con un peor pronóstico, siendo las horas hasta la intubación mayores en los enfermos fallecidos que en los que sobrevivieron. Esta relación se puede observar en otros estudios de la literatura científica, en los que se muestra una peor evolución cuanto mayor es el tiempo hasta la intubación en pacientes con neumonía^{200,240}, fracaso respiratorio postextubación⁶³, edema agudo de pulmón²⁰⁸ y otras etiologías^{205,206,209}.

5.7. PUNTOS FUERTES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal fortaleza del estudio está en relación con el amplio número de pacientes que han sido estudiados. Se trata de un estudio observacional de cohortes prospectivo muy importante realizado durante un periodo prolongado de tiempo. En segundo lugar, han sido analizados múltiples y diversos tipos de variables intentando controlar las principales relacionadas con el pronóstico de los pacientes.

El presente estudio no está exento de limitaciones y las principales están relacionadas con el carácter unicéntrico del estudio. Este trabajo ha sido realizado en una Unidad de Cuidados Intensivos con amplia experiencia en el uso de la VNI, con utilización de dispositivos específicos de no invasiva y un personal, tanto médico como enfermería, con un adecuado conocimiento en su manejo. Por este motivo, los resultados no pueden ser extrapolables a otras unidades o áreas hospitalarias con diferente grado de experiencia o con otros tipos de dispositivos. Por tanto, se necesitarían estudios multicéntricos para afirmar las conclusiones de nuestro trabajo.

Otro punto débil, es que los estudios observacionales presentan múltiples sesgos y su capacidad de evidencia es menor que la de estudios experimentales. Sin embargo, la serie de cohortes como la nuestra, es el estudio que menos sesgos presenta y cuyos resultados muestran mayor evidencia. Además, aunque el estudio se ha realizado mediante un protocolo de trabajo ampliamente consensuado entre los médicos de la unidad, con unos criterios de intubación bien definidos, es posible que en la práctica clínica real estos criterios hayan sido ignorados en alguna ocasión y, por tanto, el momento de la intubación haya podido ser modificado. Finalmente, aunque en el estudio han sido valoradas múltiples variables, es posible, que algunas hayan sido obviadas, aunque creemos que las esenciales y más importantes han sido reseñadas y analizadas. Aunque en el análisis de la bibliografía se ha hecho mención a estudios de pacientes con neumonía COVID-19, en el análisis, los pacientes no han sido incluidos debido a que la persistencia de la pandemia durante la realización de este trabajo, y las características especiales de estos enfermos, junto a la

modificación del protocolo de trabajo con VNI nos ha sugerido excluirlos para analizarlos de forma independiente.

Pese a estas limitaciones, creemos que los resultados obtenidos y presentados en este trabajo son perfectamente válidos.

6. CONCLUSIONES

- El retraso en la intubación, medido como el número de horas entre el inicio de la VNI y el momento de la intubación, se relaciona claramente con un peor pronóstico en los pacientes con IRA hipoxémica, incrementando las complicaciones, estancia y mortalidad.
- Los pacientes con fracaso de la VNI son, fundamentalmente, hombres de edad media y elevada gravedad. Las comorbilidades son poco frecuentes y el diagnóstico principal es el de neumonía. El momento de fracaso más frecuente fue entre la primera y duodécima hora de soporte no invasivo y la mortalidad de estos pacientes fue muy elevada (57%).
- El incremento en la duración de la VNI antes de la intubación, al agrupar a los pacientes según las horas de terapia no invasiva, se relaciona con un aumento progresivo de la mortalidad hospitalaria.
- Diferentes factores predictivos independientes se relacionan con la mortalidad hospitalaria. La edad, la procedencia del paciente antes de ingresar en UCI, la gravedad del proceso, algunos antecedentes clínicos, así como las complicaciones relacionadas con la VNI, son factores claramente predictivos de mortalidad. Además, las horas de VNI hasta la intubación es uno de los factores más importantes.
- El retraso de la intubación y su relación con la mortalidad no sólo afecta a los pacientes con IRA hipoxémica, sino también a los pacientes con IR crónica agudizada.
- Del mismo modo que en la muestra global existe una relación entre retraso en la intubación y pronóstico, en el análisis de propensión con apareamiento, las diferentes muestras de pacientes analizadas muestran resultados similares.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Pham T, Brochard LJ, Slutsky AS. Mechanical Ventilation: State of the Art. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(9):1382–400.
2. Corrado A, Gorini M. Negative-pressure ventilation: is there still a role? *Eur Respir J.* 2002;20(1):187–97.
3. Baker DJ. Artificial ventilation. A basic clinical guide. Switzerland: Springer International Publishing; 2016.
4. Nava S, Fanfulla F. Noninvasive artificial ventilation. How, When and Why. Italia: Springer; 2014.
5. Walter JM, Corbridge TC, Singer BD. Invasive Mechanical Ventilation. *South Med J.* 2018;111(12):746–53.
6. Gordo Vidal F, Delgado Arnaiz C, Calvo Herranz E. Lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica. *Med Intensiva.* 2007;31(1):18–26.
7. Curley GF, Laffey JG, Zhang H, Slutsky AS. Biotrauma and Ventilator-Induced Lung Injury: Clinical Implications. *Chest.* 2016;150(5):1109–17.
8. Kalanuria AA, Ziai W, Mirski M. Ventilator-associated pneumonia in the ICU. *Crit Care.* 2014;18(2):208.
9. Goligher EC, Brochard LJ, Reid WD, Fan E, Saarela O, Slutsky AS, et al. Diaphragmatic myotrauma: a mediator of prolonged ventilation and poor patient outcomes in acute respiratory failure. *Lancet Respir Med.* 2019;7(1):90–8.
10. Chawla R, Chaudhry D, Kansal S, Khilnani G, Mani R, Nasa P, et al. Guidelines for noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Indian J Crit Care Med.* 2013;17(SUPPL.1):42–70.
11. Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J.* 2017;50(2).
12. Schnell D, Timsit J-F, Darmon M, Vesin A, Goldgran-Toledano D, Dumenil A-S, et al. Noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure: trends in use and outcomes. *Intensive Care Med.* 2014;40(4):582–91.
13. Brochard L. Mechanical ventilation: Invasive versus noninvasive. *Eur Respir Journal, Suppl.* 2003;22(47):31–7.
14. Baudry T, Ader F. Non-invasive mechanical ventilation to prevent ICU-acquired infection. *Infect Disord Drug Targets.* 2011;11(4):384–8.
15. Mehta S, Hill NS. Noninvasive Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.*

- 2001;163(2):540–77.
16. Hilbert G, Clouzeau B, Nam Bui H, Vargas F. Sedation during non-invasive ventilation. *Minerva Anesthesiol.* 2012;78(7):842–6.
 17. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud K V, Picot J, Wedzicha JA, Smith BJ. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev.* 2017;7(7):CD004104.
 18. Berbenetz N, Wang Y, Brown J, Godfrey C, Ahmad M, Vital FM, et al. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane database Syst Rev.* 2019;4(4):CD005351.
 19. Somerson SJ, Sicilia MR. Historical perspectives on the development and use of mechanical ventilation. *AANA J.* 1992;60(1):83–94.
 20. Slutsky AS. History of Mechanical Ventilation. From Vesalius to Ventilator-induced Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(10):1106–15.
 21. Kacmarek RM. The Mechanical Ventilator: Past, Present, and Future. *Respir Care.* 2011;56(8):1170–80.
 22. Drinker P, McKhann CF. The use of a new apparatus for the prolonged administration of artificial respiration. I. A fatal case of poliomyelitis. By Philip Drinker and Charles F. McKhann. *JAMA.* 1986;255(11):1473–5.
 23. Berthelsen PG. Manual positive pressure ventilation and the Copenhagen poliomyelitis epidemic 1952: An attempt at setting the record straight. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014;58(5):503–7.
 24. Chen K, Sternbach GL, Fromm RE, Varon J. Mechanical ventilation: Past and present. *J Emerg Med.* 1998;16(3):453–60.
 25. Acosta P, Santisbon E, Varon J. “The use of positive end-expiratory pressure in mechanical ventilation”. *Crit Care Clin.* 2007;23(2):251–61.
 26. Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, Barrett N, Blackwood B, Boyle A, et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open Respir Res.* 2019;6(1).
 27. Díaz Lobato S, Mayoralas Alises S. La ventilación mecánica no invasiva moderna cumple 25 años. *Arch Bronconeumol.* 2013;49(11):475–9.
 28. Pozuelo-Reina Á, Redondo-calvo F. Avances en la historia de la VMNI. Período de Entreguerras (1919-1939). *Rev Am Med Respir.*

- 2017;17(3):255–64.
29. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* (London, England). 1981;1(8225):862–5.
 30. Delaubier A, Guillou C, Mordelet M, Rideau Y. Early respiratory assistance by nasal route in Duchenne’s muscular dystrophy. *Agressologie*. 1987;28(7):737–8.
 31. Leger P, Bedicam JM, Cornette A, Reybet-Degat O, Langevin B, Polu JM, et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation. Long-term follow-up in patients with severe chronic respiratory insufficiency. *Chest*. 1994;105(1):100–5.
 32. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation--a consensus conference report. *Chest*. 1999;116(2):521–34.
 33. Waldhorn RE. Nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation with bi-level positive airway pressure (BiPAP) in respiratory failure. *Chest*. 1992;101(2):516–21.
 34. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 1995;333(13):817–22.
 35. Räsänen J, Heikkilä J, Downs J, Nikki P, Väisänen I, Viitanen A. Continuous positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Am J Cardiol*. 1985;55(4):296–300.
 36. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, Ramos RM, Satterwhite L, Krishnan JA, et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(2):152–9.
 37. Walkey AJ, Soylemez Wiener R. Use of noninvasive ventilation in patients with acute respiratory failure, 2000-2009: A population-based study. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10(1):10–7.
 38. de Miguel-Díez J, Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, Puente-Maestu L, Rodríguez-Rodríguez P, López de Andrés A, et al. Trends in hospital admissions for acute exacerbation of COPD in Spain from 2006 to

2010. *Respir Med.* 2013;107(5):717–23.
39. Demoule A, Chevret S, Carlucci A, Kouatchet A, Jaber S, Meziani F, et al. Changing use of noninvasive ventilation in critically ill patients: trends over 15 years in francophone countries. *Intensive Care Med.* 2016;42(1):82–92.
40. Peñuelas O, Frutos-Vivar F, Muriel A, Mancebo J, García-Jiménez A, de Pablo R, et al. Ventilación mecánica en España, 1998-2016: epidemiología y desenlaces. *Med Intensiva.* 2020;45(1):3–13.
41. Mehta AB, Douglas IS, Walkey AJ. Evidence-based Utilization of Noninvasive Ventilation and Patient Outcomes. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(11):1667–73.
42. Scott JB. Ventilators for Noninvasive Ventilation in Adult Acute Care. *Respir Care.* 2019;64(6):712–22.
43. Scala R, Naldi M. Ventilators for Noninvasive Ventilation to Treat Acute Respiratory Failure. *Respir Care.* 2008;53(8):1054–80.
44. Hess DR. Noninvasive Ventilation for Acute Respiratory Failure. *Respir Care.* 2013;58(6):950–72.
45. Fahmy, T. Salim S. ICU ventilators versus BiPAP ventilators in noninvasive ventilation. In: Antonio M Esquinas, editor *Noninvasive mechanical ventilation Theory, Equipment and clinical applications.* 2016. p. 31–40.
46. Scala R. Ventilators for Noninvasive Mechanical Ventilation: Theory and Technology. In: Antonio M Esquinas, editor *Noninvasive mechanical ventilation Theory, Equipment and clinical applications.* 2016. p. 41–54.
47. Thys F, Liistro G, Dozin O, Marion E, Rodenstein DO. Determinants of F_iO_2 with oxygen supplementation during noninvasive two-level positive pressure ventilation. *Eur Respir J.* 2002 Apr;19(4):653–7.
48. Nava S, Fanfulla F. Tricks and Traps of NIV. In: *Non Invasive Artificial Ventilation How, When and Why* Springer. 2014. p. 113–30.
49. Nava S, Fanfulla F. How I set a ventilator. In: *Non Invasive Artificial Ventilation How, When and Why.* 2014. p. 43–55.
50. Murias G, Lucangelo U, Blanch L. Patient-ventilator asynchrony. *Curr Opin Crit Care.* 2016;22(1):53–9.
51. González G, Carrillo A, Pardo JC, Pérez P, Esquinas A, García Cordoba F, et al. Noninvasive Positive-Pressure Ventilation To Treat Hypercapnic Coma Secondary to Respiratory Failure. *Chest.* 2005;(127):952–60.

52. Liu J, Duan J, Bai L, Zhou L. Noninvasive Ventilation Intolerance: Characteristics, Predictors, and Outcomes. *Respir Care*. 2016;61(3):277–84.
53. Nava S, Fanfulla F. Everything you wanted to know about a ventilator. In: *Non Invasive Artificial Ventilation How, When and Why*. 2014. p. 9–15.
54. Ramirez II, Arellano DH, Adasme RS, Landeros JM, Salinas FA, Vargas AG, et al. Ability of ICU Health-Care Professionals to Identify Patient-Ventilator Asynchrony Using Waveform Analysis. *Respir Care*. 2017;62(2):144–9.
55. Nava S, Fanfulla F. The Interfaces for NIV. In: *Non Invasive Artificial Ventilation How, When and Why*. 2014. p. 15–20.
56. BaHammam AS, Singh TD, Gupta R, Pandi-Perumal SR. Choosing the Proper Interface for Positive Airway Pressure Therapy in Subjects With Acute Respiratory Failure. *Respir Care*. 2018;63(2):227–37.
57. Antonelli M, Conti G, Moro M, Esquinas A, Gonzalez-Diaz G, Confalonieri M, et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: A multi-center study. *Intensive Care Med*. 2001;27(11):1718–28.
58. Nava S, Navalesi P, Gregoretti C. Interfaces and humidification for noninvasive mechanical ventilation. *Respir Care*. 2009;54(1):71–82.
59. Brill A-K, Pickersgill R, Moghal M, Morrell MJ, Simonds AK. Mask pressure effects on the nasal bridge during short-term noninvasive ventilation. *ERJ open Res*. 2018;4(2):00168–2017.
60. Pisani L, Carlucci A, Nava S. Interfaces for noninvasive mechanical ventilation: technical aspects and efficiency. *Minerva Anesthesiol*. 2012;78(10):1154–61.
61. Pieri M, Landoni G, Cabrini L. Noninvasive Ventilation During Endoscopic Procedures: Rationale, Clinical Use, and Devices. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32(2):928–34.
62. Cabrini L, Nobile L, Cama E, Borghi G, Pieri M, Bocchino S, et al. Non-invasive ventilation during upper endoscopies in adult patients. A systematic review. *Minerva Anesthesiol*. 2013;79(6):683–94.
63. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Arabi Y, Apezteguía C, González M, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure

- after extubation. *N Engl J Med*. 2004;350(24):2452–60.
64. Sadeghi S, Fakharian A, Nasri P, Kiani A. Comparison of Comfort and Effectiveness of Total Face Mask and Oronasal Mask in Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Patients with Acute Respiratory Failure: A Clinical Trial. *Can Respir J*. 2017;2017:2048032.
65. Chacur FH, Vilella Felipe LM, Fernandes CG, Lazzarini LCO. The total face mask is more comfortable than the oronasal mask in noninvasive ventilation but is not associated with improved outcome. *Respiration*. 2011;82(5):426–30.
66. Cavaliere F, Conti G, Costa R, Proietti R, Sciuto A, Masieri S. Noise exposure during noninvasive ventilation with a helmet, a nasal mask, and a facial mask. *Intensive Care Med*. 2004;30(9):1755–60.
67. Foti G, Sangalli F, Berra L, Sironi S, Cazzaniga M, Rossi GP, et al. Is helmet CPAP first line pre-hospital treatment of presumed severe acute pulmonary edema? *Intensive Care Med*. 2009;35(4):656–62.
68. Conti G, Cavaliere F, Costa R, Craba A, Catarci S, Festa V, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation with different interfaces in patients with respiratory failure after abdominal surgery: A matched-control study. *Respir Care*. 2007;52(11):1463–71.
69. Cosentini R, Brambilla AM, Aliberti S, Bignamini A, Nava S, Maffei A, et al. Helmet continuous positive airway pressure vs oxygen therapy to improve oxygenation in community-acquired pneumonia: a randomized, controlled trial. *Chest*. 2010;138(1):114–20.
70. Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Effect of Noninvasive Ventilation Delivered by Helmet vs Face Mask on the Rate of Endotracheal Intubation in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(22):2435–41.
71. Matsuoka Y. Nasal Pillow for Sleep Apnea Syndrome: Key Technical Determinants and Clinical Evidence. In: *Noninvasive Mechanical Ventilation Theory, Equipment, and Clinical Applications* Antonio Esquinas. 2016. p. 27–30.
72. Antón A, Tárrega J, Giner J, Güell R, Sanchis J. Acute physiologic effects of nasal and full-face masks during noninvasive positive-pressure ventilation in patients with acute exacerbations of chronic obstructive

- pulmonary disease. *Respir Care*. 2003;48(10):922–5.
73. Kwok H, McCormack J, Cece R, Houtchens J, Hill NS. Controlled trial of oronasal versus nasal mask ventilation in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2003;31(2):468–73.
 74. Liu Q, Gao Y, Chen R, Cheng Z. Noninvasive ventilation with helmet versus control strategy in patients with acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Crit Care*. 2016;20(1):265.
 75. Chatburn RL. Which ventilators and modes can be used to deliver noninvasive ventilation? *Respir Care*. 2009;54(1):85–101.
 76. Rabec C, Rodenstein D, Leger P, Rouault S, Perrin C, Gonzalez-Bermejo J. Ventilator modes and settings during non-invasive ventilation: effects on respiratory events and implications for their identification. *Thorax*. 2011;66(2):170–8.
 77. Volsko TA. Devices Used for CPAP Delivery. *Respir Care*. 2019;64(6):723–34.
 78. Masip J. Noninvasive Ventilation in Acute Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2019;16(4):89–97.
 79. Wong DT, Tam AD, Van Zundert TCR V. The usage of the Boussignac continuous positive airway pressure system in acute respiratory failure. *Minerva Anesthesiol*. 2013;79(5):564–70.
 80. Rodenstein CR and D. Ventilatory Modes and Settings During Noninvasive Ventilation. In: *Noninvasive Mechanical Ventilation Theory, Equipment, and Clinical Applications* Antonio Esquinas. 2016. p. 56–77.
 81. Nava S, Fanfulla F. How I Ventilate a Patient Noninvasively. In: *Non Invasive Artificial Ventilation How, When and Why*. 2014. p. 29–40.
 82. Younes M. Proportional assist ventilation, a new approach to ventilatory support. *Theory. Am Rev Respir Dis*. 1992;145(1):114–20.
 83. Gay PC, Hess DR, Hill NS. Noninvasive proportional assist ventilation for acute respiratory insufficiency. Comparison with pressure support ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(9):1606–11.
 84. Fernández-Vivas M, Caturla-Such J, González de la Rosa J, Acosta-Escribano J, Alvarez-Sánchez B, Cánovas-Robles J. Noninvasive pressure support versus proportional assist ventilation in acute respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2003;29(7):1126–33.

85. Sinderby C, Beck J. Neurally adjusted ventilatory assist in non-invasive ventilation. *Minerva Anesthesiol.* 2013;79(8):915–25.
86. Colombo D, Cammarota G, Bergamaschi V, De Lucia M, Corte F Della, Navalesi P. Physiologic response to varying levels of pressure support and neurally adjusted ventilatory assist in patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2008;34(11):2010–8.
87. Piquilloud L, Vignaux L, Bialais E, Roeseler J, Sottiaux T, Laterre P-F, et al. Neurally adjusted ventilatory assist improves patient-ventilator interaction. *Intensive Care Med.* 2011;37(2):263–71.
88. Spahija J, de Marchie M, Albert M, Bellemare P, Delisle S, Beck J, et al. Patient-ventilator interaction during pressure support ventilation and neurally adjusted ventilatory assist. *Crit Care Med.* 2010;38(2):518–26.
89. Brunner JX, Iotti GA. Adaptive Support Ventilation (ASV). *Minerva Anesthesiol.* 2002;68(5):365–8.
90. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, D'Ortho M-P, Erdmann E, et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2015;373(12):1095–105.
91. Hess DR. How to initiate a noninvasive ventilation program: bringing the evidence to the bedside. *Respir Care.* 2009;54(2):232–5.
92. Restrepo RD, Walsh BK. Humidification during invasive and noninvasive mechanical ventilation: 2012. *Respir Care.* 2012;57(5):782–8.
93. Esquinas Rodriguez AM, Scala R, Soroksky A, BaHammam A, de Klerk A, Valipour A, et al. Clinical review: humidifiers during non-invasive ventilation--key topics and practical implications. *Crit Care.* 2012;16(1):203.
94. Ozsancak AU, Esquinas AM. Humidification for Noninvasive Ventilation: Key Technical Determinants and Clinical Evidence. In: *Noninvasive Mechanical Ventilation Theory, Equipment, and Clinical Applications* Antonio Esquinas. 2016.
95. Lellouche F, L'Her E, Abroug F, Deye N, Rodriguez PO, Rabbat A, et al. Impact of the humidification device on intubation rate during noninvasive ventilation with ICU ventilators: results of a multicenter randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2014;40(2):211–9.
96. Windisch W, Geiseler J, Simon K, Walterspacher S, Dreher M. German

- National Guideline for Treating Chronic Respiratory Failure with Invasive and Non-Invasive Ventilation: Revised Edition 2017 - Part 1. *Respiration*. 2018;96(1):66–97.
97. Ricard JD, Le Mière E, Markowicz P, Lasry S, Saumon G, Djedaïni K, et al. Efficiency and safety of mechanical ventilation with a heat and moisture exchanger changed only once a week. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(1):104–9.
 98. Hess DR, Kallstrom TJ, Mottram CD, Myers TR, Sorenson HM, Vines DL. Care of the ventilator circuit and its relation to ventilator-associated pneumonia. *Respir Care*. 2003;48(9):869–79.
 99. Ocal S, Topeli A. NIV Aerosol Therapy: Key Technical Determinants and Clinical Evidence. In: *Noninvasive Mechanical Ventilation Theory, Equipment, and Clinical Applications* Antonio Esquinas. 2016. p. 192–7.
 100. Hess DR. Aerosol Therapy During Noninvasive Ventilation or High-Flow Nasal Cannula. *Respir Care*. 2015;60(6):880–3.
 101. Consenso SEPAR-ALAT sobre terapia inhalada. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:2–14.
 102. Dhand R, Guntur VP. How best to deliver aerosol medications to mechanically ventilated patients. *Clin Chest Med*. 2008;29(2):277–96.
 103. Duarte AG, Momii K, Bidani A. Bronchodilator therapy with metered-dose inhaler and spacer versus nebulizer in mechanically ventilated patients: comparison of magnitude and duration of response. *Respir Care*. 2000;45(7):817–23.
 104. Hess D. Aerosol delivery during mechanical ventilation. *Minerva Anesthesiol*. 2002;68(5):321–5.
 105. Visscher MO, White CC, Jones JM, Cahill T, Jones DC, Pan BS. Face Masks for Noninvasive Ventilation: Fit, Excess Skin Hydration, and Pressure Ulcers. *Respir Care*. 2015;60(11):1536–47.
 106. Otero DP, Domínguez DV, Fernández LH, Magariño AS, González VJ, Klepzing JVG, et al. Preventing facial pressure ulcers in patients under non-invasive mechanical ventilation: a randomised control trial. *J Wound Care*. 2017;26(3):128–36.
 107. Huang T, Zhou F-C, Wan D, Liu Q. Difference between single hole exhalation valve and plateau exhalation valve when used in patients

- treated with BiPAP Vision ventilator for chronic obstructive pulmonary disease with hypercapnia. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2011;23(4):216–9.
108. Hess DR, Fink JB, Venkataraman ST, Kim IK, Myers TR, Tano BD. The history and physics of heliox. *Respir Care*. 2006;51(6):608–12.
 109. Venkataraman ST. Heliox during mechanical ventilation. *Respir Care*. 2006;51(6):632–9.
 110. Hashemian SM, Fallahian F. The use of heliox in critical care. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2014;4(2):138–42.
 111. Abroug F, Ouanes-Besbes L, Hammouda Z, Benabidallah S, Dachraoui F, Ouanes I, et al. Noninvasive ventilation with helium-oxygen mixture in hypercapnic COPD exacerbation: aggregate meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):59.
 112. MacIntyre NR. Physiologic Effects of Noninvasive Ventilation. *Respir Care*. 2019;64(6):617–28.
 113. Kallet RH, Diaz J V. The physiologic effects of noninvasive ventilation. *Respir Care*. 2009;54(1):102–15.
 114. Neme JY, Gutiérrez AM, Santos MC, Berón M, Ekroth C, Arcos JP, et al. Efectos fisiológicos de la ventilación no invasiva en pacientes con EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2007;43(3):150–5.
 115. Petroianni A. Cardiopulmonary Function Interactions during Noninvasive Mechanical Ventilation: Key Topics and Clinical Implications. In: *Noninvasive Mechanical Ventilation Theory, Equipment, and Clinical Applications* Antonio Esquinas. 2016. p. 8–19.
 116. Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet* (London, England). 2009;374(9685):250–9.
 117. Bello G, De Santis P, Antonelli M. Noninvasive ventilation in cardiogenic pulmonary edema. *Ann Transl Med*. 2018;6(18):355.
 118. Viniol C, Vogelmeier CF. Exacerbations of COPD. *Eur Respir Rev*. 2018;27(147).
 119. Scala R, Pisani L. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure: which recipe for success? *Eur Respir Rev*. 2018;27(149):180029.
 120. Brochard L, Mancebo J, Elliott MW. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J*. 2002;19(4):712–21.

121. Masip J, Peacock WF, Price S, Cullen L, Martin-Sanchez FJ, Seferovic P, et al. Indications and practical approach to non-invasive ventilation in acute heart failure. *Eur Heart J*. 2018;39(1):17–25.
122. Maraffi T, Brambilla AM, Cosentini R. Non-invasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: how to do it. *Intern Emerg Med*. 2018;13(1):107–11.
123. Leatherman J. Mechanical ventilation for severe asthma. *Chest*. 2015;147(6):1671–80.
124. Ganesh A, Shenoy S, Doshi V, Rishi M, Molnar J. Use of noninvasive ventilation in adult patients with acute asthma exacerbation. *Am J Ther*. 2015;22(6):431–4.
125. Lim WJ, Mohammed Akram R, Carson K V, Mysore S, Labiszewski NA, Wedzicha JA, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma. *Cochrane database Syst Rev*. 2012;12.
126. Antonelli M, Conti G, Rocco M, Bufi M, De Blasi RA, Vivino G, et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 1998;339(7):429–35.
127. Ferreyro BL, Angriman F, Munshi L, Del Sorbo L, Ferguson ND, Rochweg B, et al. Association of Noninvasive Oxygenation Strategies with All-Cause Mortality in Adults with Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;324(1):57–67.
128. Jaber S, Chanques G, Jung B. Postoperative noninvasive ventilation. *Anesthesiology*. 2010;112(2):453–61.
129. Jaber S, Delay J-M, Chanques G, Sebbane M, Jacquet E, Souche B, et al. Outcomes of patients with acute respiratory failure after abdominal surgery treated with noninvasive positive pressure ventilation. *Chest*. 2005;128(4):2688–95.
130. Chiumello D, Chevillard G, Gregoret C. Non-invasive ventilation in postoperative patients: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2011;37(6):918–29.
131. Jaber S, Lescot T, Futier E, Paugam-Burtz C, Seguin P, Ferrandiere M, et al. Effect of Noninvasive Ventilation on Tracheal Reintubation Among

- Patients With Hypoxemic Respiratory Failure Following Abdominal Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(13):1345–53.
132. Thille AW, Harrois A, Schortgen F, Brun-Buisson C, Brochard L. Outcomes of extubation failure in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2011;39(12):2612–8.
133. Keenan SP, Powers C, McCormack DG, Block G. Noninvasive positive-pressure ventilation for postextubation respiratory distress: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;287(24):3238–44.
134. Lin C, Yu H, Fan H, Li Z. The efficacy of noninvasive ventilation in managing postextubation respiratory failure: a meta-analysis. *Heart Lung*. 2014;43(2):99–104.
135. Burns KEA, Meade MO, Premji A, Adhikari NKJ. Noninvasive ventilation as a weaning strategy for mechanical ventilation in adults with respiratory failure: a Cochrane systematic review. *CMAJ*. 2014;186(3):E112-22.
136. Bajaj A, Rathor P, Sehgal V, Shetty A. Efficacy of noninvasive ventilation after planned extubation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Lung*. 2015;44(2):150–7.
137. Maggiore SM, Battilana M, Serano L, Petrini F. Ventilatory support after extubation in critically ill patients. *Lancet Respir Med*. 2018;6(12):948–62.
138. Antonelli M, Conti G, Bui M, Costa MG, Lappa A, Rocco M, et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. *JAMA*. 2000;283(2):235–41.
139. Elliott MW, Steven MH, Phillips GD, Branthwaite MA. Non-invasive mechanical ventilation for acute respiratory failure. *BMJ*. 1990;300(6721):358–60.
140. 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;35(11):1216–25.
141. Gay PC. Complications of noninvasive ventilation in acute care. *Respir Care*. 2009;54(2):246–8.
142. Carron M, Freo U, BaHamam AS, Dellweg D, Guarracino F, Cosentini R,

- et al. Complications of non-invasive ventilation techniques: a comprehensive qualitative review of randomized trials. *Br J Anaesth*. 2013;110(6):896–914.
143. Brill A-K. How to avoid interface problems in acute noninvasive ventilation. *Breathe*. 2014;10(3):230–42.
144. Yamaguti WP, Moderno E V, Yamashita SY, Gomes TG, Maida AL V, Kondo CS, et al. Treatment-related risk factors for development of skin breakdown in subjects with acute respiratory failure undergoing noninvasive ventilation or CPAP. *Respir Care*. 2014;59(10):1530–6.
145. Gregoretti C, Confalonieri M, Navalesi P, Squadrone V, Frigerio P, Beltrame F, et al. Evaluation of patient skin breakdown and comfort with a new face mask for non-invasive ventilation: a multi-center study. *Intensive Care Med*. 2002;28(3):278–84.
146. Schallom M, Cracchiolo L, Falker A, Foster J, Hager J, Morehouse T, et al. Pressure Ulcer Incidence in Patients Wearing Nasal-Oral Versus Full-Face Noninvasive Ventilation Masks. *Am J Crit Care*. 2015;24(4):349–56.
147. Raurell-Torredà M, Romero-Collado A, Rodríguez-Palma M, Farrés-Tarafa M, Martí JD, Hurtado-Pardos B, et al. Prevention and treatment of skin lesions associated with non-invasive mechanical ventilation. Recommendations of experts. *Enferm intensiva*. 2017;28(1):31–41.
148. Alqahtani JS, AlAhmari MD. Evidence based synthesis for prevention of noninvasive ventilation related facial pressure ulcers. *Saudi Med J*. 2018;39(5):443–52.
149. Esquinas Rodriguez AM, Papadacos PJ, Carron M, Cosentini R, Chiumello D. Clinical review: Helmet and non-invasive mechanical ventilation in critically ill patients. *Crit Care*. 2013;17(2):223.
150. Antonelli M, Pennisi MA, Pelosi P, Gregoretti C, Squadrone V, Rocco M, et al. Noninvasive positive pressure ventilation using a helmet in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a feasibility study. *Anesthesiology*. 2004;100(1):16–24.
151. Nasilowski J. Noninvasive Ventilation: Factors Influencing Carbon Dioxide Rebreathing – Key Practical Implications. In: *Noninvasive Mechanical Ventilation Theory, Equipment, and Clinical Applications* Antonio Esquinas. 2016. p. 230–4.

152. Iosifyan M, Schmidt M, Hurbault A, Mayaux J, Delafosse C, Mishenko M, et al. "I had the feeling that I was trapped": a bedside qualitative study of cognitive and affective attitudes toward noninvasive ventilation in patients with acute respiratory failure. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):134.
153. Beckert L, Wiseman R, Pitama S, Landers A. What can we learn from patients to improve their non-invasive ventilation experience? "It was unpleasant; if I was offered it again, I would do what I was told". *BMJ Support Palliat Care*. 2020;10(1):e7.
154. Antonelli M, Conti G, Esquinas A, Montini L, Maggiore SM, Bello G, et al. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2007;35(1):18–25.
155. Hess DR. Patient-ventilator interaction during noninvasive ventilation. *Respir Care*. 2011;56(2):153–7.
156. Al Otair HA, BaHamam AS. Ventilator- and interface-related factors influencing patient-ventilator asynchrony during noninvasive ventilation. *Ann Thorac Med*. 2020;15(1):1–8.
157. Bertrand P-M, Futier E, Coisel Y, Matecki S, Jaber S, Constantin J-M. Neurally adjusted ventilatory assist vs pressure support ventilation for noninvasive ventilation during acute respiratory failure: a crossover physiologic study. *Chest*. 2013;143(1):30–6.
158. Luria O, Reshef L, Barnea O. Analysis of non-invasive ventilation effects on gastric inflation using a non-linear mathematical model. *Resuscitation*. 2006;71(3):358–64.
159. Hess DR. Noninvasive positive-pressure ventilation and ventilator-associated pneumonia. *Respir Care*. 2005;50(7):924–31.
160. Zhang Z, Duan J. Nosocomial pneumonia in non-invasive ventilation patients: incidence, characteristics, and outcomes. *J Hosp Infect*. 2015;91(2):153–7.
161. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute Respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(1):283–91.
162. Scala R, Nava S, Conti G, Antonelli M, Naldi M, Archinucci I, et al. Noninvasive versus conventional ventilation to treat hypercapnic

- encephalopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med.* 2007;33(12):2101–8.
163. Scala R. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure with altered consciousness syndrome: a bargain or an hazard? *Minerva Anesthesiol.* 2013;79(11):1291–9.
164. Luecke T, Pelosi P. Clinical review: Positive end-expiratory pressure and cardiac output. *Crit Care.* 2005;9(6):607–21.
165. Diaz O, Iglesia R, Ferrer M, Zavala E, Santos C, Wagner PD, et al. Effects of noninvasive ventilation on pulmonary gas exchange and hemodynamics during acute hypercapnic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(6):1840–5.
166. Baratz DM, Westbrook PR, Shah PK, Mohsenifar Z. Effect of nasal continuous positive airway pressure on cardiac output and oxygen delivery in patients with congestive heart failure. *Chest.* 1992;102(5):1397–401.
167. Moretti M, Cilione C, Tampieri A, Fracchia C, Marchioni A, Nava S. Incidence and causes of non-invasive mechanical ventilation failure after initial success. *Thorax.* 2000;55(10):819–25.
168. Ozyilmaz E, Ugurlu AO, Nava S. Timing of noninvasive ventilation failure: causes, risk factors, and potential remedies. *BMC Pulm Med.* 2014;14(1):19.
169. Bourke SC, Piraino T, Pisani L, Brochard L, Elliott MW. Beyond the guidelines for non-invasive ventilation in acute respiratory failure: implications for practice. *Lancet Respir Med.* 2018;6(12):935–47.
170. Nava S, Ceriana P. Causes of failure of noninvasive mechanical ventilation. *Respir Care.* 2004;49(3):295–303.
171. Delclaux C, L’Her E, Alberti C, Mancebo J, Abroug F, Conti G, et al. Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2000;284(18):2352–60.
172. Carrillo A, Gonzalez-Diaz G, Ferrer M, Martinez-Quintana ME, Lopez-Martinez A, Llamas N, et al. Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2012;38(3):458–66.
173. Wood KA, Lewis L, Von Harz B, Kollef MH. The use of noninvasive positive

- pressure ventilation in the emergency department: results of a randomized clinical trial. *Chest*. 1998;113(5):1339–46.
174. Carratù P, Bonfitto P, Dragonieri S, Schettini F, Clemente R, Di Gioia G, et al. Early and late failure of noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease with acute exacerbation. *Eur J Clin Invest*. 2005;35(6):404–9.
175. Frat J-P, Ragot S, Coudroy R, Constantin J-M, Girault C, Prat G, et al. Predictors of Intubation in Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure Treated With a Noninvasive Oxygenation Strategy. *Crit Care Med*. 2018;46(2):208–15.
176. Honrubia T, García López FJ, Franco N, Mas M, Guevara M, Daguerre M, et al. Noninvasive vs conventional mechanical ventilation in acute respiratory failure: A multicenter, randomized controlled trial. *Chest*. 2005;128(6):3916–24.
177. Delgado M, Marcos A, Tizón A, Carrillo A, Santos A, Balerdi B, et al. Impacto del fracaso de la ventilación no invasiva en el pronóstico de los pacientes. Subanálisis de un estudio multicéntrico. *Med Intensiva*. 2012;36:604–10.
178. Mokart D, Lambert J, Schnell D, Fouché L, Rabbat A, Kouatchet A, et al. Delayed intensive care unit admission is associated with increased mortality in patients with cancer with acute respiratory failure. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(8):1724–9.
179. Restrepo MI, Mortensen EM, Rello J, Brody J, Anzueto A. Late admission to the ICU in patients with community-acquired pneumonia is associated with higher mortality. *Chest*. 2010;137(3):552–7.
180. Guérin C, Girard R, Chemorin C, De Varax R, Fournier G. Facial mask noninvasive mechanical ventilation reduces the incidence of nosocomial pneumonia. *Pneumologie*. 1998;52(5):284.
181. Azoulay É, Thiéry G, Chevret S, Moreau D, Darmon M, Bergeron A, et al. The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83(6):360–70.
182. Demoule A, Girou E, Richard J-C, Taille S, Brochard L. Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation. *Intensive Care Med*. 2006;32(11):1756–65.

183. Adda M, Coquet I, Darmon M, Thiery G, Schlemmer B, Azoulay E. Predictors of noninvasive ventilation failure in patients with hematologic malignancy and acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 2008;36(10):2766–72.
184. Gristina GR, Antonelli M, Conti G, Ciarlone A, Rogante S, Rossi C, et al. Noninvasive versus invasive ventilation for acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies: a 5-year multicenter observational survey. *Crit Care Med.* 2011;39(10):2232–9.
185. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, Ramos RM, Satterwhite L, Krishnan JA, et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(2):152–9.
186. Molina R, Bernal T, Borges M, Zaragoza R, Bonastre J, Granada RM, et al. Ventilatory support in critically ill hematology patients with respiratory failure. *Crit Care.* 2012;16(4):R133.
187. Corrêa TD, Sanches PR, de Moraes LC, Scarin FC, Silva E, Barbas CSV. Performance of noninvasive ventilation in acute respiratory failure in critically ill patients: A prospective, observational, cohort study. *BMC Pulm Med.* 2015;15(1):1–8.
188. Carvalho Ferreira J, Medeiros P, Rego FM, Caruso P. Risk factors for noninvasive ventilation failure in cancer patients in the intensive care unit: A retrospective cohort study. *J Crit Care.* 2015;30(5):1003–7.
189. Mosier JM, Sakles JC, Whitmore SP, Hypes CD, Hallett DK, Hawbaker KE, et al. Failed noninvasive positive-pressure ventilation is associated with an increased risk of intubation-related complications. *Ann Intensive Care.* 2015;5(1):1–9.
190. Chawla R, Mansuriya J, Modi N, Pandey A, Juneja D, Chawla A, et al. Acute respiratory distress syndrome: Predictors of noninvasive ventilation failure and intensive care unit mortality in clinical practice. *J Crit Care.* 2016;31(1):26–30.
191. Rodríguez A, Ferri C, Loeches IM, Díaz E, Masclans JR, Gordo F, et al. Risk factors for noninvasive ventilation failure in critically ill subjects with confirmed influenza infection. *Respir Care.* 2017;62(10):1307–15.
192. Azoulay E, Pickkers P, Soares M, Perner A, Rello J, Bauer PR, et al. Acute

- hypoxemic respiratory failure in immunocompromised patients: the Efraim multinational prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2017;43(12):1808–19.
193. Wallet F, Schoeffle M, Reynaud M, Duperret S, Workineh S, Viale JP. Factors associated with noninvasive ventilation failure in postoperative acute respiratory insufficiency: An observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27(3):270–4.
194. Depuydt PO, Benoit DD, Roosens CD, Offner FC, Noens LA, Decruyenaere JM. The impact of the initial ventilatory strategy on survival in hematological patients with acute hypoxemic respiratory failure. *J Crit Care.* 2010;25(1):30–6.
195. Masclans JR, Pérez M, Almirall J, Lorente L, Marqués A, Socias L, et al. Early non-invasive ventilation treatment for severe influenza pneumonia. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(3):249–56.
196. Meeder AM, Tjan DHT, van Zanten ARH. Noninvasive and invasive positive pressure ventilation for acute respiratory failure in critically ill patients: A comparative cohort study. *J Thorac Dis.* 2016;8(5):813–25.
197. Dumas G, Chevret S, Lemiale V, Pène F. Oxygenation / non-invasive ventilation strategy and risk for intubation in immunocompromised patients with hypoxemic acute respiratory failure. 2018;9(72):33682–93.
198. Jolliet P, Abajo B, Pasquina P, Chevrolet JC. Non-invasive pressure support ventilation in severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2001;27(5):812–21.
199. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, Gonzalez G, Alarcon A, Torres A. Noninvasive Ventilation in Severe Hypoxemic Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(12):1438–44.
200. Festic E, Gajic O, Limper AH, Aksamit TR. Acute respiratory failure due to pneumocystis pneumonia in patients without human immunodeficiency virus infection: Outcome and associated features. *Chest.* 2005;128(2):573–9.
201. Rialp G, Forteza C, Muñoz D, Romero M. El papel de la ventilación no invasiva como tratamiento ventilatorio inicial en pacientes con neumonía y sin enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol.*

- 2017;53(9):480–8.
202. Hyman JB, Leibner ES, Tandon P, Egorova NN, Bassily-marcus A, Kohli-seth R, et al. Timing of Intubation and In-Hospital Mortality in Patients With Coronavirus Disease 2019. *Crit Care*. 2020;(2):1–10.
203. Wendel Garcia PD, Aguirre-Bermeo H, Buehler PK, Alfaro-Farias M, Yuen B, David S, et al. Implications of early respiratory support strategies on disease progression in critical COVID-19: a matched subanalysis of the prospective RISC-19-ICU cohort. *Crit Care*. 2021;25(1):1–12.
204. Dumas G, Lemiale V, Rathi N, Cortegiani A, Pène F, Bonny V. Survival in Immunocompromised Patients Ultimately Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Crit Care*. 2021;25(2):187–96.
205. Wood KA, Lewis L, Von Harz B, Kollef MH. The use of noninvasive positive pressure ventilation in the emergency department: Results of a randomized clinical trial. *Chest*. 1998;113(5):1339–46.
206. Kikuchi T, Toba S, Sekiguchi Y, Iwashita T, Imamura H, Kitamura M, et al. Protocol-based noninvasive positive pressure ventilation for acute respiratory failure. *J Anesth*. 2011;25(1):42–9.
207. Thille AW, Contou D, Fragnoli C, Córdoba-Izquierdo A, Boissier F, Brun-Buisson C. Non-invasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure: Intubation rate and risk factors. *Crit Care*. 2013;17(6):R269.
208. Luo Z, Han F, Li Y, He H, Yang G, Mi Y, et al. Risk factors for noninvasive ventilation failure in patients with acute cardiogenic pulmonary edema: A prospective, observational cohort study. *J Crit Care*. 2017;39(2017):238–47.
209. Purwar S, Venkataraman R, Senthilkumar R, Ramakrishnan N, Abraham B. Noninvasive ventilation: Are we overdoing it? *Indian J Crit Care Med*. 2014;18(8):503–7.
210. Kangelaris KN, Ware LB, Wang CY, Janz DR, Zhuo H, Matthay MA, et al. Timing of intubation and clinical outcomes in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2016;44(1):120–9.
211. Duan J, Han X, Bai L, Zhou L, Huang S. Assessment of heart rate, acidosis, consciousness, oxygenation, and respiratory rate to predict noninvasive ventilation failure in hypoxemic patients. *Intensive Care Med*. 2017;43(2):192–9.

212. Vaschetto R, Barone-Adesi F, Racca F, Pissaia C, Mastrone C, Colombo D, et al. Outcomes of COVID-19 patients treated with continuous positive airway pressure outside the intensive care unit. *ERJ open Res.* 2021;7(1):00541–2020.
213. Papoutsi E, Giannakoulis VG, Xourgia E, Routsis C, Kotanidou A, Siempos II. Effect of timing of intubation on clinical outcomes of critically ill patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of non-randomized cohort studies. *Crit Care.* 2021;25(1):121.
214. Vera M, Kattan E, Born P, Rivas E, Amthauer M, Nesvadba A, et al. Intubation timing as determinant of outcome in patients with acute respiratory distress syndrome by SARS-CoV-2 infection. *J Crit Care.* 2021;65:164–9.
215. Kang BJ, Koh Y, Lim CM, Huh JW, Baek S, Han M, et al. Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive Care Med.* 2015;41(4):623–32.
216. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de Medicina Intensiva. ENVIN - HELICS. Grupo de trabajo de enfermedades infecciosas y sepsis. Sociedad española de medicina intensiva crítica y unidades coronarias. Informe 2019.
217. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1368–77.
218. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med.* 2014;42(8):1749–55.
219. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med.* 1999;341(9):625–34.
220. Alfonso F, Ibáñez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, et al. Comentarios a la guía ESC 2017 sobre el tratamiento del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST. *Rev*

- Española Cardiol. 2017;70(12):1039–45.
221. Cardoso LTQ, Grion CMC, Matsuo T, Anami EHT, Kauss IAM, Seko L, et al. Impact of delayed admission to intensive care units on mortality of critically ill patients: a cohort study. *Crit Care*. 2011;15(1):R28.
 222. Cavallazzi R, Marik PE, Hirani A, Pachinburavan M, Vasu TS, Leiby BE. Association between time of admission to the ICU and mortality: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2010;138(1):68–75.
 223. Whebell SF, Prower EJ, Zhang J, Pontin M, Grant D, Jones AT, et al. Increased time from physiological derangement to critical care admission associates with mortality. *Crit Care*. 2021;25(1):1–10.
 224. Levy MM. Pathophysiology of oxygen delivery in respiratory failure. *Chest*. 2005;128:547–53.
 225. O’Driscoll BR, Howard LS, Earis J, Mak V. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *Thorax*. 2017;72:1–90.
 226. Nishimura M. High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy Devices. *Respir Care*. 2019;64(6):735–42.
 227. Hakim R, Watanabe-Tejada L, Sukhal S, Tulaimat A. Acute respiratory failure in randomized trials of noninvasive respiratory support: A systematic review of definitions, patient characteristics and criteria for intubation. *J Crit Care*. 2020;57:141–7.
 228. Tobin M, Jubran A, Laghi F. Hypoxaemia does not necessitate tracheal intubation in COVID-19 patients. Comment on *Br J Anaesth* 2021; 126: 44-7. *Br J Anaesth*. 2020;126(2):e75–6.
 229. Frat JP, Ragot S, Coudroy R, Constantin JM, Girault C, Prat G, et al. Predictors of intubation in patients with acute hypoxemic respiratory failure treated with a noninvasive oxygenation strategy. *Crit Care Med*. 2018;46(2):208–15.
 230. Agarwal R, Gupta R, Aggarwal AN, Gupta D. Noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure due to COPD vs other causes: Effectiveness and predictors of failure in a respiratory ICU in North India. *Int J COPD*. 2008;3(4):737–43.
 231. Lemyze M, Bury Q, Guiot A, Jonard M, Mohammad U, Van Grunderbeeck N, et al. Delayed but successful response to noninvasive ventilation in COPD patients with acute hypercapnic respiratory failure. *Int J COPD*.

- 2017;12:1539–47.
232. Levy M, Tanios MA, Nelson D, Short K, Senechia A, Vespia J, et al. Outcomes of patients with do-not-intubate orders treated with noninvasive ventilation. *Crit Care Med*. 2004;32(10):2002–7.
233. Belenguer-Muncharaz A, Mateu-Campos M, Rodríguez-Portillo J, Catalán-Monzón I, Ferrandiz-Sellés A, Albert-Rodrigo L, et al. Effectiveness of noninvasive ventilation in very severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Minerva Pneumol*. 2016;55(1):7–14.
234. Belenguer-Muncharaz A, Albert-Rodrigo L, Ferrandiz-Sellés A, Cebrián-Graullera G. Ten-year evolution of mechanical ventilation in acute respiratory failure in the hematological patient admitted to the intensive care unit. *Med Intensiva (English Ed)*. 2013;37(7):452–60.
235. Schettino G, Altobelli N, Kacmarek RM. Noninvasive positive-pressure ventilation in acute respiratory failure outside clinical trials: Experience at the Massachusetts General Hospital. *Crit Care Med*. 2008;36(2):441–7.
236. Akpınar S, Rollas K, Akpınar EE, Alagöz A, Uçar N, Şipit YT. Effect of the presence of pneumonia on noninvasive ventilation success in chronic obstructive pulmonary disease cases with acute hypercapnic respiratory failure. *Turkish J Med Sci*. 2013;43(3):373–8.
237. Al-Rajhi A, Murad A, Li PZ, Shahin J. Outcomes and predictors of failure of non-invasive ventilation in patients with community acquired pneumonia in the ED. *Am J Emerg Med*. 2018;36(3):347–51.
238. Belenguer-Muncharaz A, Reig-Valero R, Altaba-Tena S, Casero-Roig P, Ferrándiz-Sellés A. Utilización de la ventilación mecánica no invasiva en neumonía grave por virus H1N1. *Med Intensiva*. 2011;35(8):470–7.
239. Fernández-Vivas M, González-Díaz G, Caturla-Such J, Delgado-Vílchez FJ, Serrano-Simón JM, Carrillo-Alcaraz A, et al. Utilización de la ventilación no invasiva en la insuficiencia respiratoria aguda. Estudio multicéntrico en unidades de cuidados intensivos. *Med Intensiva*. 2009;33(4):153–60.
240. Carrillo A, Ferrer M, Gonzalez-Diaz G, Lopez-Martinez A, Llamas N, Alcazar M, et al. Noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure caused by obesity hypoventilation syndrome and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(12):1279–85.
241. Chawla R, Mansuriya J, Modi N, Pandey A, Juneja D, Chawla A, et al.

- Acute respiratory distress syndrome: Predictors of noninvasive ventilation failure and intensive care unit mortality in clinical practice. *J Crit Care.* 2016;31(1):26–30.
242. Hongisto M, Lassus J, Tarvasmaki T, Sionis A, Tolppanen H, Lindholm MG, et al. Use of noninvasive and invasive mechanical ventilation in cardiogenic shock: A prospective multicenter study. *Int J Cardiol.* 2017;230:191–7.
243. Fiuza Pérez M, Rodríguez Pérez J. La regresión logística: una herramienta versátil. *Rev Española Nefrol.* 2000;20(6):477–565.
244. Burgueño MJ, García-Bastos J, González-Buitrago J. Las curvas ROC en la evaluación de las pruebas diagnósticas. *Med Clin.* 1995;104(17):661–70.
245. Escrig Sos J, Miralles Tena J, Martínez Ramos D, Rivadulla Serrano I. Intervalos de confianza: por qué usarlos. *Rev Esp Cir (Madr 1944).* 2007;81(3):121–5.
246. Molina Arias M, Ochoa Sangrador S. Evaluación de la validez de las pruebas diagnósticas (III). Cocientes de probabilidades. Evidencias en pediatría. 2016;12(4):1–4.

