



# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

**ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

**TESIS DOCTORAL**

**INFLUENCIA PRONÓSTICA DE LA HIPOCAPNIA EN LOS PACIENTES CON EDEMA  
AGUDO DE PULMÓN CARDIOGÉNICO TRATADOS CON VENTILACIÓN MECÁNICA  
NO INVASIVA**

**D<sup>a</sup> Elena Carrasco González**

**2022**





# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

## **ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

### **TESIS DOCTORAL**

#### **INFLUENCIA PRONÓSTICA DE LA HIPOCAPNIA EN LOS PACIENTES CON EDEMA AGUDO DE PULMÓN CARDIOGÉNICO TRATADOS CON VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA**

D<sup>a</sup> Elena Carrasco González

2022

Directores:

D. Andrés Carrillo Alcaraz

D<sup>a</sup>. Nuria Alonso Fernández



**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD**

**DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

*Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022*

D./Dña. Elena Carrasco González

doctorando del Programa de Doctorado en

Ciencias de la salud

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

**INFLUENCIA PRONÓSTICA DE LA HIPOCAPNIA EN LOS PACIENTES CON EDEMA AGUDO DE PULMÓN CARDIOGÉNICO TRATADOS CON VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA**

y dirigida por,

D./Dña. Andrés Carrillo Alcaraz

D./Dña. Nuria Alonso Fernández

D./Dña.

**DECLARO QUE:**

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

*Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:*

- *La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- *En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 15 de diciembre de 2022

Fdo.:



*Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.*

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados	
Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia



## **AGRADECIMIENTOS**

**A mis directores de tesis, en especial a Andrés, por ser el motor de este proyecto.**

**A mi Laura, por asegurarse siempre de que todo estaba en orden.**

**A mis residentes, mayores y pequeños, por enseñarme tanto dentro y fuera del hospital. También a todos mis adjuntos, que me han acompañado en este camino.**

**A todos los enfermeros, auxiliares, celadores, limpiadores y técnicos. De ellos también he aprendido mucho.**

**A mis padres y hermanos, por ser siempre la casa a la que volver.**

**A todos mis amigos, que han apoyado cada decisión y me han ayudado a llegar donde estoy.**

**A David, por estar siempre de manera incondicional.**

**A todos mis maestros y profesores, de los que guardo un recuerdo muy especial.**

**A todos los pacientes, sin ellos nada de esto tendría sentido.**



## **ABREVIATURAS**

- ACO: anticoagulantes orales.
- APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.
- ARA II: antagonista de los receptores de la angiotensina II.
- BIPAP: terapia mediante presión positiva con doble nivel de presión.
- CD: coronaria derecha.
- cmH<sub>2</sub>O: centímetros de agua.
- CPAP: terapia mediante presión positiva continua.
- CPK: creatin fosfoquinasa.
- CO<sub>2</sub>: anhídrido carbónico.
- CVC: catéter venoso central.
- Cx: circunfleja.
- DA: descendente anterior.
- DE: desviación estándar.
- EAPc: edema agudo de pulmón de origen cardiogénico.
- ECA: ensayo controlado aleatorizado.
- ECG: escala de Coma de Glasgow.
- ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea.
- Edi: actividad eléctrica del diafragma.
- EPAP: presión positiva al final de espiración en respiración espontánea.
- EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
- FGR: filtrado glomerular renal.
- FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno.
- Hb: hemoglobina.
- HTA: hipertensión arterial.
- IAM: infarto agudo de miocardio.
- IC: insuficiencia cardiaca.
- IC-95: intervalo de confianza al 95%.
- ICA: insuficiencia cardiaca aguda.
- ICCA: insuficiencia cardiaca crónica agudizada.
- IECA: Antagonista de la enzima convertidora de la angiotensina.

- IMC: índice de masa corporal.
- IPAP: presión positiva inspiratoria en vía aérea.
- IRA: Insuficiencia respiratoria aguda.
- IRC: Insuficiencia respiratoria crónica.
- IRCA: Insuficiencia respiratoria crónica reagudizada.
- K: potasio sérico.
- Mcgr/kg/min: microgramo por kilo y minuto.
- Mg: miligramos.
- Mg/dl: miligramos por decilitro.
- MEq/L: miliequivalentes por litro.
- MmHg: milímetros de mercurio.
- Mmols/L: miniosmoles por litro.
- N: número.
- Na: sodio sérico.
- NAVA: ventilación asistida ajustada neuronalmente.
- Ng/ml: nanogramos por mililitro.
- NIS: Nationwide Inpatient Sample.
- NNT: número necesario para tratar.
- NPT: nutrición parenteral.
- NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético tipo B.
- NYHA: New York Heart Association
- O2: Oxígeno
- OAF: Oxigenoterapia de alto flujo.
- ONI: orden de no intubación.
- OR: odds ratio.
- PA-aO2: gradiente alveolo arterial de oxígeno.
- PAO2: presión alveolar de oxígeno.
- PaO2: presión arterial de oxígeno.
- PaCO2: presión arterial de anhídrido carbónico.
- PAV: ventilación asistida proporcional
- PEEP: presión al final de la espiración.
- PCR: proteína C reactiva.

- Pg/ml: picogramos por mililitro.
- RIC: rango intercuartil.
- RPM: respiraciones por minuto.
- Rx: radiografía.
- SaO<sub>2</sub>: saturación arterial de oxígeno.
- SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño.
- SAPS II: Simplified Acute Physiology Score.
- SCA: síndrome coronario agudo.
- SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.
- SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.
- SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo.
- SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
- SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.
- SpO<sub>2</sub>: saturación pulsátil de oxígeno.
- TCI: tronco coronario izquierdo.
- TCRR: técnicas continuas de reemplazo renal.
- TEP: tromboembolismo pulmonar.
- VD: ventrículo derecho
- VI: ventrículo izquierdo.
- VM: ventilación mecánica.
- VMI: ventilación mecánica invasiva.
- VNI: ventilación no invasiva.
- UCI: unidad de cuidados intensivos.



# ÍNDICE

# ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	2
1.1 DEFINICIÓN DE INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA.....	2
1.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA.....	3
1.3 ETIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA.....	7
1.4 CLASIFICACIÓN.....	8
1.4.1 CLASIFICACIÓN SEGÚN LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO (FEVI).....	8
1.4.2 CLASIFICACIÓN SEGÚN LA CRONICIDAD DEL CUADRO.....	9
1.4.3 CLASIFICACIÓN SEGÚN EL FENOTIPO.....	9
1.4.4 CLASIFICACIÓN SEGÚN EL PERFIL CLÍNICO.....	10
1.5. FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA Y EDEMA PULMONAR CARDIOGÉNICO.....	13
1.6. REPERCUSIÓN EN LOS DIFERENTES ÓRGANOS.....	17
1.6.1 SISTEMA RESPIRATORIO.....	17
1.6.2 SISTEMA RENAL.....	18
1.6.3 SISTEMA GASTROINTESTINAL.....	18
1.6.4 SISTEMA NEUROLÓGICO.....	19
1.7 DIAGNÓSTICO DE INSUFICIENCIA CARDIACA.....	19
1.8 TRATAMIENTO DE INSUFICIENCIA CARDIACA.....	24
1.9 SOPORTE RESPIRATORIO EN INSUFICIENCIA CARDIACA.....	29
1.10 VENTILACIÓN NO INVASIVA EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA.....	32
1.10.1 VENTILADORES.....	32
1.10.2 CONSIDERACIONES TECNOLÓGICAS.....	33
1.10.3 INTERFACES EN VENTILACIÓN NO INVASIVA.....	36
1.10.4 Modos ventilatorios en la insuficiencia cardiaca.....	39
1.11. EVIDENCIA DEL USO DE LA VNI EN INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA.....	41

1.12. INTERCAMBIO GASEOSO EN EL FALLO RESPIRATORIO. ALTERACIÓN DEL ANHÍDRIDO CARBÓNICO EN LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA.....	48
1.12.1 HIPERCAPNIA.....	49
1.12.2 HIPOCAPNIA.....	55
1.13. ALTERACIÓN DEL DIÓXIDO DE CARBONO EN INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA.....	61
1.14. ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS QUE ANALIZAN EL PAPEL DE LA PaCO <sub>2</sub> EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA.....	64
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	71
2.1 HIPÓTESIS.....	72
2.2 OBJETIVOS.....	73
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	76
3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	76
3.2 DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES ESTUDIADAS.....	86
3.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	103
4. RESULTADOS.....	148
4.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS.....	149
4.2 PERIODO DE RECOGIDA DE LA MUESTRA Y PROCEDENCIA.....	149
4.3 FACTORES RELACIONADOS CON LA INSUFICIENCIA CARDIACA Y EVENTOS DESENCADENANTES.....	151
4.4 ANTECEDENTES Y TRATAMIENTO CRÓNICO PREVIO AL INGRESO EN UCI.....	154
4.5 SITUACIÓN FUNCIONAL PREVIA Y GRADO DE DEPENDENCIA.....	156
4.6 ORDEN DE NO INTUBACIÓN.....	156
4.7 CARACTERÍSTICAS DEL VENTILADOR Y DURACIÓN DE LA TERAPIA CON VNI.....	157
4.8 PARÁMETROS GASOMÉTRICOS, CONSTANTES VITALES Y SITUACIÓN NEUROLÓGICA.....	158
4.9 MARCADORES ANALÍTICOS, INFLAMATORIOS Y BALANCE HÍDRICO.....	160
4.10 COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LA VNI.....	160
4.11 COMPLICACIONES INFECCIOSAS DURANTE EL INGRESO EN UCI.....	162

4.12 DISPOSITIVOS INVASIVOS Y TRATAMIENTO EMPLEADO DURANTE LA ESTANCIA EN UCI.....	162
4.13 NIVEL DE GRAVEDAD Y DESARROLLO DEL SÍNDROME DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA.....	164
4.14 FRACASO DE LA VNI, NECESIDAD DE INTUBACIÓN OROTRAQUEAL Y COMPLICACIONES.....	166
4.15 ESTANCIA HOSPITALARIA Y MORTALIDAD.....	170
4.16 COMPARACIÓN ENTRE PACIENTES SEGÚN LOS NIVELES DE ANHÍDRIDO CARBÓNICO.....	170
4.16.1 CLASIFICACIÓN POR GRUPOS SEGÚN ÍNDICE DE MASA CORPORAL, GÉNERO Y EDAD .....	170
4.16.2 FECHA DE INGRESO Y PROCEDENCIA EN LOS GRUPOS ANALIZADOS.....	170
4.16.4 ANTECEDENTES Y TRATAMIENTO CRÓNICO PREVIO AL INGRESO EN UCI EN LOS GRUPOS ANALIZADOS.....	174
4.16.5 SITUACIÓN FUNCIONAL PREVIA Y GRADO DE DEPENDENCIA EN LOS GRUPOS ANALIZADOS.....	176
4.16.6 CARACTERÍSTICAS DEL VENTILADOR Y DURACIÓN DE LA TERAPIA CON VNI EN LOS GRUPOS ANALIZADOS.....	177
4.16.7 PARÁMETROS GASOMÉTRICOS, CONSTANTES VITALES Y SITUACIÓN NEUROLÓGICA POR GRUPOS AL INICIO Y A LA HORA DE TRATAMIENTO CON VNI .....	179
4.16.8 MARCADORES ANALÍTICOS, INFLAMATORIOS, BIOMARCADORES Y BALANCE HÍDRICO EN LOS GRUPOS ANALIZADOS.....	181
4.16.9 COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LA VNI EN LOS GRUPOS ANALIZADOS.....	183
4.16.10 COMPLICACIONES INFECCIOSAS DURANTE EL INGRESO EN UCI EN LOS GRUPOS ANALIZADOS.....	184
4.16.11 DISPOSITIVOS INVASIVOS Y TRATAMIENTO EMPLEADO DURANTE LA ESTANCIA EN UCI EN LOS GRUPOS ANALIZADOS.....	184
4.16.12 NIVEL DE GRAVEDAD Y DESARROLLO DEL SÍNDROME DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA EN LOS GRUPOS ANALIZADOS.....	186
4.16.13 FRACASO DE LA VNI, NECESIDAD DE INTUBACIÓN OROTRAQUEAL, ESTANCIA HOSPITALARIA Y MORTALIDAD POR GRUPOS.....	187
4.17 COMPARACIÓN DE DATOS DEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS Y ANALÍTICOS POR GRUPOS MEDIANTE UN ANÁLISIS DE PROPENSIÓN .....	188

5. DISCUSIÓN .....	149
5.1 GENERALIDADES.....	149
5.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON ICA Y TRATADOS CON VNI.....	152
5.3 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES SEGÚN LOS NIVELES DE CO <sub>2</sub> . .....	167
5.4 PUNTOS FUERTES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....	178
6. CONCLUSIONES .....	182
7- BIBLIOGRAFÍA.....	185



# **1. INTRODUCCIÓN**

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 DEFINICIÓN DE INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA

La insuficiencia cardíaca (IC) se define como un síndrome clínico caracterizado por síntomas (disnea de esfuerzo, ortopnea y dolor torácico), acompañados por signos (presión venosa yugular elevada, estertores pulmonares y edemas), causados por una anomalía estructural o funcional del corazón, resultante en un gasto cardíaco reducido y/o en elevación de las presiones de llenado intracardíacas tanto en reposo como en ejercicio, así como también en situaciones de estrés (1–5). Se considera que la insuficiencia cardíaca es aguda (ICA) cuando los signos o síntomas se instauran o cambian de forma rápida, precisando atención médica urgente y, en muchas ocasiones, hospitalización (6–10).

El síndrome de insuficiencia cardíaca se describió por primera vez como una epidemia emergente hace unos 25 años (11–13). En la actualidad, debido al crecimiento y envejecimiento poblacional, el número total de pacientes con insuficiencia cardíaca sigue aumentando, siendo la primera causa de hospitalización en sujetos ancianos en los países occidentales (8,14).

A pesar de los avances realizados en el tratamiento médico y en los dispositivos terapéuticos, las tasas de morbilidad y mortalidad continúan siendo inaceptablemente elevadas, por lo que constituye un importante problema de salud pública que supone una enorme carga económica y plantea un verdadero reto a la investigación cardiovascular actual.

Aunque existen numerosos estudios enfocados a conocer la magnitud del problema, es difícil realizar una evaluación precisa, ya que existen grandes diferencias en la definición de esta patología y los métodos utilizados para establecer su presencia. Clasificaciones tan importantes como la categorización de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI), presentan diferentes puntos de corte en función de los autores, y además pueden dar lugar a una simplificación excesiva de un síndrome complejo (15). También cabe destacar que, con frecuencia, los estudios utilizan datos de registro administrativo y códigos utilizados para el diagnóstico, cuya validez puede ser cuestionada.

Todo esto da lugar a que la incidencia, la prevalencia y el pronóstico varíen ampliamente según los diferentes autores y las estimaciones no resulten del todo fiables (5,9).

Sin embargo, la tendencia en los últimos años parece estar evolucionando. En algunas poblaciones la incidencia se ha estabilizado e incluso puede estar disminuyendo, pero se han observado tendencias opuestas alarmantes en la población más joven, posiblemente relacionadas con un aumento de la obesidad y el sedentarismo. Además, se ha producido una clara transición hacia la insuficiencia cardíaca con una fracción de eyección conservada, aunque esta es parcialmente artificial, consecuencia de un mejor reconocimiento del cuadro con aumento del número de estudios, diagnóstico precoz y una mayor conciencia social. La observación de que la tasa de mortalidad por insuficiencia cardíaca está disminuyendo menos rápidamente que antes, indica que no se ha llegado al final de la epidemia. (5,16).

## 1.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

La IC es un síndrome heterogéneo, y tanto la detección de casos como la categorización de los pacientes en la investigación epidemiológica presentan numerosos problemas. La falta de un "estándar de oro" generalmente aceptado, produce una variabilidad del observador para determinar la presencia o ausencia de IC. Alrededor de 64,3 millones de personas viven con IC en todo el mundo (17).

En los países desarrollados, la prevalencia de esta enfermedad se estima entre el 1% y el 2% de la población adulta, siendo aproximadamente del 1,2% en hombres y del 1,3% en mujeres en 2015. Entre las personas mayores de 65 años que acuden a atención primaria con disnea de esfuerzo, uno de cada seis tendrá IC, hasta entonces no reconocida, aumentando a una prevalencia mayor del 10% entre las personas de más de 70 años. En cuanto a la raza, se estima que la población afroamericana presenta una incidencia un 25% más alta que la raza caucásica (6,8,18,19).

Un metaanálisis realizado en 2016 basado en estudios de cribado ecocardiográfico en la población general (evaluándose de esta forma los casos no reconocidos previamente) mostró que la prevalencia de IC en los países desarrollados era del 11,8% entre las personas de 65 años o más (14). Esto determinaría una

prevalencia calculada en la población general del 4,2%, que es aproximadamente el doble de lo estimado en la mayoría de estudios realizados en los últimos años. Esta diferencia es un ejemplo de cómo una patología, incluso con un pronóstico grave, puede pasar fácilmente desapercibida, lo que es incluso más evidente en el caso de la insuficiencia cardíaca con FEVI preservada, en la que hasta un 76% de los casos están sin diagnosticar (14).

Este infradiagnóstico está justificado por múltiples razones. La falta de especificidad de los síntomas más frecuentes (que fácilmente se confunden con los producidos por enfermedad pulmonar obstructiva crónica), el envejecimiento y la obesidad, junto a una baja disponibilidad de ecocardiografía en atención primaria son algunas de ellas (11,20).

La incidencia de esta enfermedad, al igual que la prevalencia, aumenta con la edad. En el estudio de Framingham, la incidencia, aproximadamente, se duplicó durante cada década sucesiva de la vida, y aumentó de manera más pronunciada con la edad en las mujeres que en los hombres. La incidencia anual en hombres aumentó de 2 por 1000 casos a la edad de 35 a 64 años a 12 por 1000 casos a la edad de 65 a 94 años. Dado que el aumento del riesgo con la edad se equilibra con la disminución de la esperanza de vida con la vejez, la probabilidad de desarrollar IC a lo largo de la vida es de aproximadamente el 20% en todas las edades por encima de los 40 años (16).

Un estudio de cohortes realizado en el Reino Unido que incluyó a 88.416 personas con insuficiencia cardíaca incidente entre 1998 y 2017 (21) encontró que las tasas de hospitalización del primer año tras el diagnóstico ajustadas por edad aumentaron en un 28% tanto para los ingresos por todas las causas como para los ingresos por insuficiencia cardíaca, con mayores incrementos anuales en mujeres. Las razones de esta disparidad entre género no están claras, pero pueden incluir la presentación a edades más avanzadas de insuficiencia cardíaca grave y una mayor carga de comorbilidad en mujeres, así como falta de opciones terapéuticas en la IC con FE preservada. Las tasas de mortalidad en el primer año fueron más altas en los hombres que en las mujeres entre 1998 y 2001, pero la brecha disminuyó en 2015, debido a la disminución de las tasas de mortalidad en los hombres y tasas estables en las mujeres (21).

Aunque la incidencia de patología cardíaca es significativamente menor en las mujeres, la mayor frecuencia de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, el mejor pronóstico de esta modalidad, junto a una mayor esperanza de vida en el género femenino explicaría que exista una prevalencia similar de cardiopatía entre hombres y mujeres (22,23).

La mayor parte de los pacientes con esta patología tiene antecedentes previos de insuficiencia cardíaca, mientras que la ICA de novo representa tan sólo una cuarta parte del total de casos. Aproximadamente, de un 40 a un 55% tiene una FEVI preservada. En cuanto a las morbilidades concomitantes, los pacientes diagnosticados de IC presentan toda una constelación de anomalías cardiovasculares y no cardiovasculares (24). Destaca la hipertensión arterial, alrededor de la mitad presenta una enfermedad coronaria, una tercera parte presenta fibrilación auricular y la diabetes mellitus está presente en el 40%. En lo relativo a las comorbilidades no cardiovasculares, la insuficiencia renal y el EPOC esta presente en el 30% y la anemia en el 15-30% (10,13).

La evolución temporal de la presentación de la insuficiencia cardíaca ha sido analizada por algunos autores. En el estudio poblacional de Conrad et al se observó una disminución del 7% de todos los tipos de insuficiencia cardíaca entre los años 2002 y 2014 de 3,6 a 3,3 / 1000 personas-año (25). Esta disminución fue mayor en las mujeres (43%) que en los hombres (29%), y el grupo más beneficiado fueron los pacientes entre 60 y 84 años. Se produjo una disminución del 45% entre los pacientes con FE reducida y del 28% en el grupo con FE preservada. De manera preocupante, la incidencia se mantuvo estable o aumentó entre los pacientes más jóvenes y en los muy ancianos, grupos habitualmente menos analizados en los estudios científicos. El aumento de cardiopatía en los pacientes jóvenes parece relacionarse con un aumento en la prevalencia de obesidad, sedentarismo y comorbilidades relacionadas como la hipertensión arterial y la diabetes mellitus. En el caso de los pacientes de edad avanzada la principal dificultad viene determinada por el desconocimiento sobre el tratamiento óptimo en este grupo, ya que habitualmente son excluidos en la mayoría de los ensayos controlados aleatorizados; siguiendo en la mayoría de los casos terapias estándar que podrían ser perjudiciales para ese grupo de pacientes (22,25).

A pesar de una menor incidencia global, el número absoluto de pacientes que viven con insuficiencia cardíaca ha ido aumentando como resultado del envejecimiento de la población, así como por la mejora de la supervivencia después del diagnóstico. Sin embargo, estas tendencias deben interpretarse con cautela debido a la introducción de una nueva metodología de diagnóstico, las modificaciones en la atención clínica de estos pacientes tanto en el medio hospitalario como en atención primaria, una mayor conciencia del problema por parte del personal médico y los cambios en la prevalencia de las comorbilidades (11,12). Todos estos factores van a motivar una mayor necesidad de atención sanitaria relacionada con esta enfermedad, la cual se prevé que para el año 2030 en Estados Unidos aumente hasta alcanzar los 8 millones de casos prevalentes (12).

La evolución del síndrome va a mostrar una enfermedad crónica y generalmente progresiva con un desenlace fatal en muchas ocasiones. La mayoría de muertes en pacientes con IC, tanto hospitalizados como ambulatorios, se deben a causas cardiovasculares, principalmente muerte súbita o empeoramiento de la propia enfermedad. La mortalidad por todas las causas es generalmente más elevada en pacientes con FE deprimida que en los que presentan FE preservada (26,27).

Actualmente, la mayoría de los datos epidemiológicos disponibles hacen referencia a estudios realizados en países occidentales. Sin embargo, existe un desconocimiento preocupante sobre las características de la enfermedad en países fuera de Europa y América del Norte, especialmente en países del hemisferio sur o aquellos en vías de desarrollo, aunque se estima que el 80% de los pacientes con insuficiencia cardíaca proceden de estos países (28–30).

### 1.3 ETIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

El episodio de ICA puede ser debido a una afección primaria del miocardio o a la aparición de factores que contribuyen a la descompensación en pacientes con cardiopatía crónica establecida (10). Los principales factores precipitantes son:

- Síndrome coronario agudo con o sin complicaciones mecánicas.
- Traumatismo torácico.
- Taponamiento cardíaco.
- Cirugía cardíaca.
- Miocarditis y endocarditis.
- Taquiarritmia.
- Hipertensión arterial.
- Infección sistémica.
- Bradiarritmia.
- Consumo excesivo de sal.
- Falta de adherencia al tratamiento.
- Consumo de sustancias tóxicas.
- Tromboembolismo pulmonar.
- Exacerbación del EPOC.
- Cirugía y complicaciones perioperatorias.
- Alteraciones metabólicas (acidosis láctica, cetoacidosis diabética).
- Alteraciones del metabolismo hormonal (disfunción tiroidea, insuficiencia suprarrenal).
- Accidentes cerebrovasculares.
- Embarazo, parto y complicaciones del postparto.

La descompensación de la insuficiencia cardíaca crónica puede ocurrir sin factores precipitantes conocidos, pero con mayor frecuencia ocurre con uno o más factores precipitantes, así como por falta de adherencia a los fármacos y la dieta (5,10). Es prioritario la investigación de los factores precipitantes y el inicio precoz del tratamiento específico, ya que será determinante en el pronóstico del enfermo (1).

## 1.4 CLASIFICACIÓN

### 1.4.1 CLASIFICACIÓN SEGÚN LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO (FEVI)

La terminología principal utilizada para describir la IC se basa en la medición de la FEVI. La razón de esta división está relacionada con los ensayos clínicos originales de tratamiento de la IC, que demostraron una mejora sustancial de los resultados de tratamiento en pacientes con FEVI  $\leq 40\%$ . Sin embargo, la IC abarca todo el rango de la FEVI (una variable de distribución normal), y la medición por ecocardiografía está sujeta a una variabilidad sustancial. Las guías de insuficiencia cardíaca actuales utilizan la siguiente clasificación (10,24):

- FEVI preservada o HFpEF (*Heart failure with preserved ejection fraction*) cuando es  $\geq 50\%$ .
- FEVI reducida o HFrEF (*Heart failure with reduced ejection fraction*) cuando es  $\leq 40\%$ .
- FEVI moderadamente reducida o HFmrEF (*Heart failure with mid-range ejection fraction*) en el rango de 40 a 49%. Los análisis realizados en este grupo de pacientes sugieren que pueden beneficiarse de los mismos tratamientos que el grupo con FEVI deprimida.

El diagnóstico de pacientes con FEVI preservada es más difícil que en los otros dos grupos. Generalmente no tienen un VI dilatado, pero a menudo tienen un aumento en el grosor de la pared del VI y/o un aumento de tamaño de la aurícula izquierda como signo de aumento de las presiones de llenado. La mayoría tiene deteriorada la capacidad de llenado del VI, también denominada como disfunción diastólica, que generalmente se acepta como la causa probable de IC en estos pacientes, de ahí el término "insuficiencia cardíaca diastólica". Sin embargo, la mayoría de los pacientes con FEVI deprimida también tienen disfunción diastólica, y se han demostrado sutiles anomalías de la función sistólica en pacientes con FEVI preservada. Debido a ello es preferible clasificar a los pacientes como FEVI preservada o reducida únicamente basándose en la función sistólica (5,10,31).

## 1.4.2 CLASIFICACIÓN SEGÚN LA CRONICIDAD DEL CUADRO

En función de la presencia o no de un diagnóstico previo de insuficiencia cardiaca, el cuadro de ICA se puede clasificar como (5):

- Insuficiencia cardiaca crónica agudizada, en aquellos pacientes con diagnóstico previamente establecido de insuficiencia cardiaca.
- Insuficiencia cardiaca “de novo” en aquellos que no presentan historia de cardiopatía previa.

## 1.4.3 CLASIFICACIÓN SEGÚN EL FENOTIPO

De acuerdo a la perfusión periférica y la presencia de congestión venosa, los pacientes con ICA se clasifican en diferentes fenotipos. Se denomina "caliente" a los pacientes con adecuada perfusión periférica y "frío" a los que presentan hipoperfusión. Por otro lado, se clasifican como "seco" o "húmedo" en función de si presentan o no congestión venosa. Dicha categorización facilita la atención inicial y predice el pronóstico (2,32,33).

- **Caliente y húmedo:** es la combinación más frecuente, presente en más del 70% de los pacientes con ICA, los cuales presentan adecuada perfusión periférica y congestión venosa. Este grupo de pacientes se presenta típicamente con presión arterial sistólica normal o marcadamente elevada.
- **Caliente y seco:** la redistribución de líquidos es pulmonar, con una mínima acumulación periférica. Se observa más frecuentemente en mujeres de edad avanzada con hipertensión de difícil control e insuficiencia cardiaca de predominio diastólico (perfil hipertensivo).
- **Frío y húmedo:** Una minoría de pacientes con ICA (menos del 20%) presenta este fenotipo, el cual incluye la mayoría de los pacientes con shock cardiogénico y síndrome de bajo gasto. Los pacientes de esta categoría tienen un mayor riesgo de muerte y trasplante cardíaco al año en comparación con los pacientes con IC con FE reducida con un perfil "caliente y húmedo".
- **Frío y seco:** es el menos frecuente (menos del 10%) y se presenta en pacientes con hipoperfusión relativa importante debido a bajo gasto;

principalmente aquellos que reciben tratamiento con aminas vasoactivas (34,35).

#### 1.4.4 CLASIFICACIÓN SEGÚN EL PERFIL CLÍNICO

Los siguientes perfiles clínicos y hemodinámicos se modifican de los descritos en las directrices de la Sociedad Europea de Cardiología de 2005 para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda descompensada. Los grupos clínicos no son mutuamente excluyentes (por ejemplo, un paciente con crisis hipertensiva o shock cardiogénico puede desarrollar edema pulmonar grave) [10,31].

- **ICA leve a moderada:** se observa en pacientes con insuficiencia cardíaca de novo o descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca crónica que desarrollan signos o síntomas de descompensación de leves a moderados. Es posible que no haya edema pulmonar o sea leve/moderado. Este escenario representa más del 70% de todos los ingresos. La ICA de nueva aparición se observa con mucha menos frecuencia (menos de un tercio de los ingresos por IC) que la descompensación de la IC crónica, pero puede presentarse con el mismo fenotipo. Los síntomas habituales incluyen:
  - Disnea progresiva, que es el síntoma más común de los pacientes que presentan ICA leve.
  - Síntomas de congestión abdominal y periférica.
  - Nicturia.
  - Síntomas neurológicos como confusión, dolores de cabeza, insomnio, ansiedad, desorientación y deterioro de la memoria.
  - Signos de congestión como presión venosa yugular elevada, reflujo hepatoyugular positivo o hepatomegalia y edema en zonas declives.
  - Hipoventilación basal y derrame pleural de predominio derecho. Crepitantes y sibilancias.

- **ICA hipertensiva:** se ha definido como el inicio rápido de la IC con presión arterial sistólica mayor de 140 mmHg, aunque en la mayoría de ocasiones la presión arterial sistólica de presentación suele ser mayor de 180 mmHg. Se caracteriza por la rápida aparición de síntomas o signos y representa aproximadamente el 10% de los cuadros. Esta presentación es predominantemente en adultos mayores, particularmente mujeres que suelen tener antecedentes de hipertensión arterial mal controlada. Predomina la congestión pulmonar sobre la sistémica y prácticamente todos los pacientes tienen una FEVI preservada. La elevación de la presión arterial podría desarrollarse rápidamente y se asocia con un aumento de la presión de llenado ventricular (36,37). Los síntomas habituales mas frecuentes son:
  - Disnea de rápida aparición.
  - Crepitantes y sibilancias de distribución generalizada, sin que sea necesaria la presencia de derrame pleural.
  - Hipoxia y taquipnea.
  
- **ICA con edema pulmonar grave:** aunque el edema pulmonar está presente hasta en el 15% de los pacientes con ICA, se ha observado edema pulmonar grave en menos del 3% de estos pacientes (37). Los síntomas habituales incluyen:
  - Taquipnea, posición de trípode y uso de musculatura respiratoria accesoria.
  - Disnea súbita, tos y expectoración de líquido espumoso rosado.
  - Soplo de regurgitación mitral o de regurgitación tricuspídea en la auscultación cardíaca, que suele traducir dilatación de cavidades e insuficiencia valvular.
  - La radiografía de tórax muestra datos de redistribución de flujo sanguíneo, derrame pleural y puede mostrar cardiomegalia.
  
- **Shock cardiogénico:** la IC de bajo gasto se caracteriza por síntomas y signos relacionados con una disminución de la perfusión de órganos diana, y representa aproximadamente el 3,6% de los cuadros de ICA. Los pacientes presentan la función del VI gravemente deteriorada y en ocasiones los

síntomas pueden ser más larvados, haciendo difícil diferenciar el cuadro de una descompensación leve o moderada de insuficiencia cardiaca. Para diferenciar a los pacientes con shock oculto es conveniente medir los niveles de ácido láctico, que pueden alertar en caso de duda diagnóstica (37). Los signos y síntomas habituales que presentan estos pacientes incluyen:

- Taquipnea en reposo, taquicardia y frialdad periférica, con coloración cianótica y escaso llenado capilar.
- Alteración del estado de alerta.
- Insuficiencia renal prerrenal.
- Enzimas hepáticas anormales.
- Presión de pulso disminuida o pulso alternante, con volumen sistólico reducido.

- **ICA de alto gasto:** la prevalencia de este trastorno es incierta, sobre todo porque el papel contributivo de los síndromes de gasto cardiaco elevado a la IC puede no apreciarse en muchos casos. Aunque los estados hiperdinámicos son poco frecuentes como única causa de IC, pueden contribuir más comúnmente a la IC en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente y reserva miocárdica reducida. Se caracteriza por un gasto cardíaco elevado, baja resistencia vascular sistémica (debido a vasodilatación periférica o derivación arteriovenosa) y baja diferencia de contenido de oxígeno arterial-venoso. En el contexto de este cuadro, la situación hiperdinámica del corazón es mayor que la requerida para satisfacer la demanda metabólica (38). Las condiciones subyacentes incluyen obesidad mórbida, fístulas arterio-venosas, cirrosis hepática, síndrome carcinoide, trastornos mieloproliferativos, anemia, tirotoxicosis, sepsis, embarazo y afecciones esqueléticas como la enfermedad de Paget (39). Los síntomas y signos habituales mas frecuentes en este fenotipo son:

- Extremidades calientes.
- Datos de congestión pulmonar y redistribución en la radiografía de tórax con crepitantes en la auscultación pulmonar.
- Taquicardia.
- Presión de pulso amplia.

- **ICA del ventrículo derecho:** se trata de una patología infradiagnosticada, que a menudo se desarrolla de manera secundaria a una disfunción avanzada del ventrículo izquierdo. En los casos de insuficiencia cardiaca derecha primaria, los síntomas son más larvados, la evaluación más dificultosa y el tratamiento a menudo se instaura de manera tardía, estando dirigido fundamentalmente al control de los síntomas (40). Los pacientes suelen presentar:
  - Disnea de esfuerzo con capacidad de ejercicio reducida.
  - Ortopnea y disnea paroxística nocturna (principalmente en pacientes con afectación biventricular).
  - Molestias torácicas, que a menudo se asemejan a la angina de pecho, causadas por la elevación de las presiones intracardiacas que reducen la presión de perfusión coronaria y pueden causar isquemia subendocárdica.
  - Distensión abdominal, anorexia y saciedad temprana debido a la congestión esplácnica.
  - Distensión venosa yugular, a menudo con una onda V prominente.
  - Edema de extremidades inferiores.
  - Soplo de regurgitación tricúspide.

## 1.5. FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA Y EDEMA PULMONAR CARDIOGÉNICO

La fisiopatología de la ICA es compleja y, además del sistema cardiovascular, involucra al resto de aparatos y sistemas. Los mecanismos patogénicos periféricos que afectan a otros órganos como los pulmones, riñones e hígado desempeñan un papel que se podría considerar dominante (36). La activación del sistema nervioso simpático, el sistema neurohormonal y la puesta en marcha de la cascada inflamatoria van a acondicionar un aumento del estrés oxidativo con disfunción endotelial generalizada, lo que tendrá consecuencias en todos los órganos y sistemas (36). El aumento rápido de las presiones de llenado en las cavidades izquierdas, así como la disminución de la capacidad contráctil del miocardio, desencadenan los episodios de ICA y edema pulmonar cardiogénico; caracterizado por un aumento de la trasudación de líquido pobre en proteínas hacia el intersticio pulmonar y los espacios alveolares (31,41,42).

Los desencadenantes de la descompensación cardiaca y el edema agudo de pulmón son los siguientes (43,44):

- **Aumento de precarga.** Es inducida por cualquier causa que desencadene un incremento en el volumen intravascular, como el aumento del consumo de sal, abandono de diuréticos, infusión intravenosa iatrogénica de fluidos o transfusión sanguínea. La capacidad del corazón para el manejo de una mayor cantidad de volumen puede ser limitada (sobre todo cuando se produce de forma brusca o en pacientes con cardiopatías previas) lo que puede desencadenar la aparición de ICA y/o edema pulmonar (44,45).
  
- **Alteraciones en la contractilidad.**
  - **Disfunción sistólica.** El deterioro de la contractilidad del VI, que da como resultado un gasto cardíaco reducido, es la afección predisponente más común que conduce a la ICA y el edema pulmonar cardiogénico (44).
  - **Disfunción diastólica:** se refiere a un aumento de la rigidez ventricular con deterioro de la relajación que impide el llenado ventricular durante la diástole. Puede ser inducida por trastornos crónicos (como hipertrofia ventricular izquierda o miocardiopatías hipertróficas y restrictivas) y de forma aguda secundaria a isquemia y crisis hipertensiva aguda. El efecto neto de la disfunción diastólica es un aumento de la presión telediastólica, con aumento retrógrado de la presión capilar pulmonar (44).
  
- **Aumento de la poscarga.** El principal mecanismo de aumento de la poscarga es la hipertensión arterial, además de determinadas alteraciones en los flujos transvalvulares. Incrementos bruscos en los niveles de presión sistólica pueden desencadenar cuadros de insuficiencia cardiaca por imposibilidad del miocardio para superar la presión arterial. Los pacientes con hipertensión crónica y disfunción diastólica secundaria tienen especial predisposición al desarrollo de insuficiencia cardiaca por crisis hipertensivas, ya que además suelen tener hiperactivación simpática mantenida y una activación patológica crónica del sistema renina-angiotensina (44,45).

– **Alteraciones de los flujos transvalvulares.**

- **Obstrucción de salida del ventrículo izquierdo.** Puede ser el resultado de la estenosis aórtica crítica, cardiomiopatía hipertrófica y/o hipertensión sistémica grave. La obstrucción crónica del flujo de salida del VI se asocia con hipertrofia del VI, que reduce la distensibilidad ventricular y puede producir disfunción diastólica y, con el tiempo, sistólica (46).
- **Estenosis mitral.** Es frecuentemente el resultado de la enfermedad cardíaca reumática. Esta patología se observa con menos frecuencia en los Estados Unidos y Europa occidental, pero sigue siendo un problema en áreas de países en vía de desarrollo. La obstrucción crónica del flujo de salida auricular conduce a presiones auriculares izquierdas elevadas incluso en presencia de presiones de llenado del VI normales o bajas, y ocasiona, en consecuencia, aumento de la presión capilar pulmonar. La calcificación del anillo mitral y la disfunción de la válvula bioprotésica son otras causas de estenosis mitral sintomática. La progresión lenta de la enfermedad permite una adaptación gradual a las presiones y los pacientes con grados de estenosis leve a moderada no suelen presentar síntomas. Sin embargo, las afecciones que provocan una frecuencia cardíaca elevada y una disminución del tiempo de llenado diastólico, pueden provocar elevaciones abruptas de la presión auricular izquierda y, en consecuencia, edema pulmonar (6,42,47,48).
- **Regurgitación aórtica.** La aparición brusca de regurgitación aórtica conduce a un rápido aumento de las presiones de llenado cardíaco debido a la incapacidad del ventrículo izquierdo para adaptarse al aumento en el volumen diastólico final causado por la sangre regurgitante. La disfunción valvular aguda se puede observar en casos de endocarditis, disección de la raíz aórtica, complicaciones asociadas a las válvulas protésicas y rotura espontánea o traumática de las valvas aórticas (6,19).
- **Regurgitación mitral.** La causa más frecuente es la rotura de un músculo papilar o cuerda tendinosa en un cuadro de cardiopatía isquémica o endocarditis. El aumento brusco de flujo regurgitante hacia

la aurícula izquierda conduce a un rápido aumento de la presión en la circulación pulmonar (6,19).

- **Mecanismos compensatorios.** La activación del sistema renina-angiotensina y del sistema nervioso simpático (secundarios a la caída del gasto cardiaco), el estrés y la hipoxia, provocan taquicardia y aumento de la resistencia vascular sistémica que pueden ser perjudiciales en este contexto (6). La taquicardia acorta la duración de la diástole, afectando a la capacidad del ventrículo izquierdo para llenarse. La resistencia vascular sistémica elevada aumenta la poscarga del ventrículo izquierdo, lo que aumenta la demanda de oxígeno del miocardio. Estos cambios pueden conducir a un aumento adicional de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y a una mayor formación de edema. En la medida en que el edema pulmonar produzca hipoxia, puede haber un empeoramiento adicional de la función miocárdica.
- **Trasudación de fluidos.** El aumento de la presión en la aurícula izquierda condiciona una mayor presión capilar pulmonar. El resultado neto es la filtración de líquido pobre en proteínas a través del endotelio pulmonar hacia el intersticio pulmonar y los espacios alveolares, lo que conduce a una disminución de la capacidad de difusión, hipoxia y disnea. El equilibrio de líquidos entre el intersticio y el lecho vascular en el pulmón, como en otras microcirculaciones, está determinado por la relación de Starling, que predice el flujo neto de líquido a través de una membrana. En microvasos normales, hay una filtración continua de una pequeña cantidad de líquido con bajo contenido de proteínas. En el edema pulmonar cardiogénico, el aumento de la presión hidrostática genera un desequilibrio, con aumento de extravasación al intersticio (49).
- **Insuficiencia capilar pulmonar por estrés.** El aumento brusco de la presión capilar pulmonar puede lesionar la barrera alveolo-capilar y conducir a un aumento añadido de la permeabilidad, con filtración de grandes cantidades de proteínas e incluso hemorragia alveolar (44).

- **Papel de los linfáticos.** La tasa de acumulación de líquido pulmonar está relacionada con la capacidad funcional de los vasos linfáticos, que varía de un paciente a otro y con la duración de la enfermedad. Aumentos agudos de la presión capilar pulmonar pueden desencadenar un cuadro de EAP a presiones tan bajas como 18 mmHg, ya que los linfáticos no son capaces de aumentar su capacidad de extracción. Por el contrario, los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, en los que la presión de enclavamiento de los capilares pulmonares está elevada de forma persistente, la capacidad linfática está aumentada y no desarrollan edema pulmonar hasta que se alcanzan presiones significativamente más altas (1,44).

## 1.6. REPERCUSIÓN EN LOS DIFERENTES ÓRGANOS

### 1.6.1 SISTEMA RESPIRATORIO

El aumento de la presión en la aurícula izquierda condiciona de forma retrógrada un aumento de la presión capilar pulmonar y, en consecuencia, un aumento en la tasa de filtración de fluido al intersticio. Cuando la presión intersticial supera la presión pleural y el drenaje linfático se hace insuficiente, el líquido ocupa los espacios alveolares y el espacio pleural, causando derrame y edema alveolar (43). Los mecanismos inflamatorios que condicionan un aumento de la permeabilidad vascular pueden desempeñar un papel fundamental en el desarrollo del edema pulmonar. Las características genéticas y la susceptibilidad individual determinan que algunos pacientes a presiones relativamente bajas desarrollen cuadros con peor evolución que otros con presiones más elevadas. Las descompensaciones repetidas pueden tener como resultado procesos de remodelado cardiopulmonar, lo que conlleva engrosamiento y deformidad de la membrana alveolo-capilar con deterioro del intercambio gaseoso, vasoconstricción y, como consecuencia final, desarrollo de hipertensión pulmonar (1).

### **1.6.2 SISTEMA RENAL**

La disfunción renal tiene un papel muy importante en la fisiopatología de la ICA, aunque su origen no se conoce por completo. La enfermedad renal crónica y el síndrome cardiorrenal (definido como la disfunción simultánea del corazón y los riñones) son entidades que se presentan hasta en el 67% de estos enfermos (50). El aumento del estrés oxidativo, la inflamación y la activación neurohormonal generalizada alteran la hemodinámica extrarrenal, dando como consecuencia un deterioro de la hemodinámica intrarrenal que afecta al flujo sanguíneo y las presiones renales. Esto, unido a posibles factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial o diabetes mellitus) y causas iatrogénicas, como el uso de altas dosis de diuréticos de asa, dan lugar a disfunción renal y caída del filtrado glomerular, función tubular anormal y actividad endocrina insuficiente (secreción inadecuada de eritropoyetina EPO y renina) [36].

La presencia de enfermedad renal crónica es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de lesión renal aguda, lo que sugiere que pacientes con baja reserva renal previa van a presentar peor respuesta a las alteraciones hemodinámicas y el tratamiento con diuréticos (51). En cuanto a los factores precipitantes, algunos autores han considerado la congestión sistémica como el predictor más importante de disfunción renal en la ICA, por delante de la presión arterial media y el gasto cardiaco. El aumento de la presión venosa central a nivel renal condiciona aumento de la presión intersticial, reducción del flujo sanguíneo e hipoxia. Otros contribuyentes al deterioro de la función renal incluyen mediadores inflamatorios, daño iatrogénico, caída del gasto cardiaco y presión abdominal elevada (52–54).

### **1.6.3 SISTEMA GASTROINTESTINAL**

Hasta en un 30% de pacientes con insuficiencia cardiaca se observa disfunción hepática, existiendo una relación estrecha entre el fracaso de este órgano y el producido a nivel renal. El hallazgo más común es la presencia de datos de colestasis, con aumento de bilirrubina, fosfatasa alcalina y gamma-glutamilttransferasa, y su elevación se relaciona con un peor pronóstico.

El ascenso de aminotransferasas es menos frecuente y traduce la presencia de hepatitis hipóxica por hipoperfusión y necrosis centrolobular, lo que se considera un dato ominoso (55). A nivel gastrointestinal, la congestión venosa y la disminución del gasto cardíaco también tienen consecuencias. La permeabilidad y la absorción intestinal se alteran, causando isquemia, disfunción de la célula epitelial y pérdida de la función de barrera del intestino, favoreciendo la aparición de ascitis, translocación bacteriana y persistencia de un estado pro-inflamatorio sistémico, que se agrava por la situación de malabsorción y desnutrición (36,50,55).

#### **1.6.4 SISTEMA NEUROLÓGICO**

La presencia de delirio, disfunción cognitiva y depresión se observan con frecuencia en los pacientes con ICA. La inflamación, la hipoxemia y la alteración neurohormonal dan lugar a disfunción cerebral, que se asocia a un aumento de la mortalidad en pacientes con ICA. La depresión afecta al 20% de los pacientes con IC y es grave en la mitad de ellos. Su incidencia es mayor en las mujeres y se asocia a un peor estado clínico y mal pronóstico (5,56).

#### **1.7 DIAGNÓSTICO DE INSUFICIENCIA CARDIACA**

El diagnóstico de esta enfermedad es clínico, basado en la presencia de una constelación de síntomas y signos secundarios al fallo cardíaco. A efectos prácticos es útil valorar la presentación inicial y las características clínicas predominantes al ingreso, así como conocer la existencia de un diagnóstico previo de insuficiencia cardíaca crónica, ya que en la mayoría de los casos se tratará de una descompensación de un paciente con cardiopatía conocida (10,31). Los signos y síntomas en el cuadro de ICA, por lo general, reflejan una sobrecarga del ventrículo izquierdo o derecho o un gasto cardíaco reducido. Los más frecuentes son:

- Signos y síntomas derivados de la sobrecarga del ventrículo izquierdo, como son ortopnea, disnea paroxística nocturna y edema periférico.
- Signos y síntomas derivados de la sobrecarga del ventrículo derecho como ingurgitación yugular, hepatomegalia, reflujo hepatoyugular, ascitis y edema periférico.
- Signos y síntomas derivados de la hipoperfusión como frialdad de partes acras, oligoanuria, confusión mental, pulsos periféricos débiles, incremento del lactato, creatinina y acidosis metabólica.

Para mejorar la sensibilidad y especificidad del diagnóstico, además de los datos clínicos se realizan determinadas pruebas adicionales. No obstante, el diagnóstico no puede basarse en un solo síntoma o signo o en el resultado de una prueba, por lo que se clasifican a los pacientes con sospecha de ICA en tres categorías (10,31,46).

- **Alta probabilidad.** La ICA se puede diagnosticar con alta probabilidad en pacientes con o sin antecedentes de IC.
  - Pacientes con antecedentes de IC: si presentan disnea de esfuerzo y evidencia de sobrecarga hídrica en la exploración física o en radiografía de tórax, la probabilidad de ICA es alta.
  - Pacientes sin antecedentes de IC: cuando inician cuadro clínico de ortopnea de nueva aparición, ingurgitación yugular y otros datos de sobrecarga hídrica (como edema pulmonar en la radiografía de tórax), sin cuadro infeccioso compatible ni hipertensión portal diagnosticada, la probabilidad de ICA es alta.
- **Probabilidad intermedia.** Para pacientes que presentan síntomas de disnea sin edema pulmonar ni antecedentes de insuficiencia cardíaca, pero con cardiopatía previa (enfermedad coronaria conocida, enfermedad valvular, diabetes mellitus o HTA) o anomalías en el ECG (fibrilación auricular, evidencia de hipertrofia ventricular izquierda o isquemia). En este grupo de pacientes, las pruebas de los niveles séricos de péptido natriurético y la ecocardiografía, pueden ser útiles.
- **Baja probabilidad.** Pacientes con disnea que carecen de evidencia de enfermedad cardíaca, incluido un ECG normal, y que tienen otra explicación que justifique la disnea, como neumonía o asma. No obstante, pueden estar indicadas más pruebas si la sospecha es elevada.

## Pruebas complementarias iniciales

Las pruebas iniciales en pacientes con ICA incluyen un ECG de 12 derivaciones, radiografía de tórax y pruebas de laboratorio (10,31,46,57).

- **Electrocardiograma.** Se realiza un ECG de 12 derivaciones con el objetivo principal de descartar datos de isquemia o arritmias. También puede identificar otras condiciones que predisponen el cuadro de IC, como hipertrofia ventricular izquierda o anomalías auriculares. Rara vez es normal, lo que condiciona un valor predictivo negativo elevado. Durante el episodio agudo se pueden observar alteraciones adicionales como anomalías inespecíficas del segmento ST, ondas T negativas o invertidas y prolongación del intervalo QT. Estos cambios pueden representar isquemia subendocárdica, aumento del tono simpático cardíaco o cambios metabólicos. Además, también se pueden observar cambios en pacientes con edema pulmonar debido a eventos no coronarios como enfermedad cerebrovascular y es útil para identificar enfermedades cardíacas subyacentes y posibles precipitantes (19,58).
- **Radiografía de tórax.** Los hallazgos radiográficos pueden variar desde una redistribución vascular pulmonar leve hasta una cardiomegalia e infiltrados intersticio-alveolares bilaterales extensos o derrame pleural. La distribución del edema alveolar perihiliar puede tener la apariencia típica en "alas de mariposa". El edema pulmonar cardiogénico unilateral es poco frecuente (2% de los casos). Además, la radiografía de tórax también es útil para identificar enfermedades alternativas o concomitantes no cardíacas que pueden causar o contribuir a los síntomas del paciente. Sin embargo, hasta el 20% de los pacientes con ICA pueden tener radiografías de tórax normales.
- **Ecocardiografía.** La realización de ecocardiografía inmediata es obligatoria sólo en pacientes con inestabilidad hemodinámica (particularmente en shock cardiogénico) y en pacientes con sospecha de enfermedad aguda estructural o anomalías cardíacas funcionales (complicaciones mecánicas, insuficiencia valvular aguda o disección aórtica). Debe considerarse la realización de una ecocardiografía precoz en todos los pacientes con ICA de novo y en aquellos

con función cardíaca desconocida, sin embargo, se desconoce el momento óptimo, aunque preferiblemente dentro de las 48 horas posteriores al ingreso. La ecocardiografía repetida no suele ser necesaria a menos que haya un deterioro relevante en el estado clínico (59).

– **Pruebas de laboratorio.** Se obtienen siempre que sea posible, pero en general no son necesarios para hacer el diagnóstico o guiar la terapia inicial, y el tratamiento no debe retrasarse mientras se esperan los resultados. Se recomienda incluir:

- **Péptidos natriuréticos (NP):** en el momento de la presentación en el servicio de urgencias o UCI, un nivel de NP en plasma (BNP, NT-proBNP o MR-proANP) debe medirse en todos los pacientes con disnea aguda y sospecha de IC para ayudar a diferenciar la esta patología de las causas no cardíacas de disnea. Los péptidos natriuréticos tienen una alta sensibilidad y niveles normales en pacientes con sospecha de insuficiencia cardíaca aguda hacen que el diagnóstico sea poco probable. No obstante, la concentración de péptido natriurético no debe interpretarse de forma aislada, sino en el contexto de todos los datos clínicos disponibles relacionados con el diagnóstico. La mayoría de los pacientes con ICA presentan valores plasmáticos de BNP superiores a 400 pg/ml, pero también pueden aparecer elevados en muchas otras afecciones. Además, algunos pacientes con IC terminal, edema pulmonar agudo e insuficiencia cardíaca derecha pueden presentar valores anormalmente bajos (57).
- **Bioquímica.** Deben realizarse niveles de glucosa, electrolitos séricos, bicarbonato, nitrógeno ureico en sangre (BUN) y creatinina sérica para guiar la repleción de electrolitos y para evaluar y controlar la función renal. Es común encontrar una disminución de la función renal y aumento de urea en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada (síndrome cardiorrenal). Se debe de determinar el nivel de ácido láctico en pacientes en estado de shock, así como en aquellos con debilidad marcada y/o perfusión periférica incierta. En estos pacientes también se recomienda medir los niveles de enzimas hepáticas, ya que un aumento implica peor pronóstico.

Niveles séricos de troponina (T o I) se deben obtener en cualquier paciente con un posible SCA y en el caso de sospecha de cardiopatía isquémica la terapia de reperfusión (intervención coronaria percutánea o trombólisis) no debe demorarse en espera de los resultados de las mediciones de troponina. Concentraciones elevadas de troponinas cardíacas circulantes se detectan en la gran mayoría de los pacientes con ICA, a menudo sin enfermedad coronaria aguda, lo que sugiere un sufrimiento del miocardio secundario al cuadro sistémico (5,31,36). Se deben determinar también niveles de TSH que descarten un hiper o hipotiroidismo.

- **Hemograma.** La realización de un hemograma completo sirve para descartar anemia o para detectar una leucocitosis. Si se sospecha un cuadro infeccioso también es conveniente solicitar niveles de procalcitonina.
- **Hemostasia.** Los niveles de dímero D se presentan con frecuencia elevados y sólo deben solicitarse en caso de sospecha de tromboembolismo pulmonar.
- **Gasometría arterial.** No es necesaria de forma rutinaria, y debe restringirse a pacientes en los que la oxigenación no se puede evaluar con facilidad mediante pulsioximetría. Para la evaluación del pH y PaCO<sub>2</sub> es suficiente con una muestra venosa (60).

### **Pruebas complementarias adicionales**

- **Ecografía pulmonar.** En centros con experiencia, la ecografía pulmonar es una modalidad diagnóstica complementaria que puede ser útil en la evaluación de pacientes con disnea y sospecha de ICA. No debe reemplazar la evaluación clínica estándar, incluida la radiografía de tórax. La presencia de múltiples líneas B (generalmente tres o más) por espacio intercostal en la ecografía es un signo de edema intersticial pulmonar. Las causas de múltiples líneas B bilaterales difusas incluyen edema pulmonar, así como neumonía intersticial o neumonitis o enfermedad pulmonar parenquimatosa difusa, por lo que no son específicas del edema pulmonar. El examen repetido también puede ser útil, ya que las líneas B causadas por el edema pulmonar varían con los cambios de

volumen y la posición (sentado o en decúbito supino). Las limitaciones de esta modalidad incluyen dependencia de la técnica y especificidad limitada (59).

- **Catéter de Swan-Ganz.** La evidencia disponible sobre catéteres de arteria pulmonar dirigidos por flujo (catéter de Swan-Ganz) en pacientes con ICA no respalda su uso rutinario. Sin embargo, se recomienda la monitorización hemodinámica invasiva para pacientes con ICA con síntomas persistentes y cuando la hemodinámica es incierta (1,5).
- **Angiografía coronaria urgente.** En pacientes en los que se sospeche un SCA (19).

## 1.8 TRATAMIENTO DE INSUFICIENCIA CARDIACA

El tratamiento inicial de los pacientes con ICA tiene como objetivo la mejoría de los síntomas, corregir la sobrecarga de volumen y mejorar el estado hemodinámico, consiguiendo de esta manera aumentar la perfusión de los órganos y contrarrestar la hiperactivación neurohormonal. Un abordaje apropiado y enérgico condiciona una mejor evolución, aunque la mortalidad de los pacientes con ICA sigue siendo elevada y existen pocos ensayos clínicos grandes que respalden las recomendaciones actuales. El uso de diuréticos, oxigenoterapia y vasodilatadores siguen siendo en la actualidad el pilar fundamental del tratamiento inmediato de esta patología (61,62).

Al tratarse de una enfermedad heterogénea, el tratamiento puede diferir según la presentación clínica y las causas desencadenantes. Para ello, es fundamental una búsqueda inicial de las causas específicas, ya que el fracaso en el diagnóstico del desencadenante puede hacer más difícil el inicio del tratamiento (28,63).

### **Oxigenoterapia y/o soporte ventilatorio**

Se recomienda utilizar oxigenoterapia suplementaria en pacientes con ICA y una  $SpO_2 < 90\%$  o una  $PaO_2 < 60$  mmHg hasta corregir la hipoxemia. En pacientes con EPOC, la hiperoxigenación puede disminuir la ventilación, provocando hipercapnia y originando un desajuste de la ventilación-perfusión (5).

La ventilación con presión positiva no invasiva mejora la oxigenación y disminuye la presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial ( $\text{PaCO}_2$ ) y el trabajo respiratorio, especialmente cuando se realiza con una modalidad de doble nivel de presión, aunque también se consigue con la aplicación de presión positiva continua (CPAP). Los diferentes metaanálisis sugieren que esta terapia ventilatoria puede mejorar la disnea y reducir la necesidad de intubación y mortalidad en comparación con la oxigenoterapia convencional (5,64). La ventilación con presión positiva no invasiva debe iniciarse lo antes posible en los pacientes con dificultad respiratoria (frecuencia respiratoria  $> 25$  respiraciones/min y  $\text{SpO}_2 < 90\%$ ) para mejorar el intercambio de gases y reducir la necesidad de intubación orotraqueal. El aumento de la presión intratorácica generado con la presión positiva disminuye el retorno venoso y la precarga ventricular derecha e izquierda, por lo que puede disminuir el gasto cardíaco y la presión arterial. Por ese motivo, debe utilizarse con precaución en pacientes con precarga reducida e hipotensión. La resistencia vascular pulmonar y la poscarga del VD también pueden ser perjudiciales en la disfunción del VD. En caso de presentar insuficiencia respiratoria progresiva a pesar de oxigenoterapia y VNI, se recomienda la intubación orotraqueal (5,65).

## **Diuréticos**

Las guías internacionales actuales consideran que los diuréticos de asa por vía intravenosa son el tratamiento de primera línea para los pacientes con ICA. Este fármaco aumenta la excreción renal de sal y agua y están indicados para el tratamiento de la sobrecarga de líquidos y la congestión. La furosemida, la torasemida y la bumetanida son los diuréticos más comúnmente empleados. La biodisponibilidad intravenosa permite que el proceso de diuresis se inicie entre 30 y 60 minutos tras la administración, además, de manera similar a lo que ocurre con la morfina, tienen un efecto dilatador venoso inicial que reduce la congestión pulmonar antes del inicio de la diuresis (61). Este enfoque tiene como objetivo mejorar la congestión, pero ha sido escasa la evaluación de su eficacia para prolongar la supervivencia en ensayos clínicos aleatorizados. Los datos que definen su dosis óptima, el momento y el método de administración son limitados, y a menudo la dosis inicial se elige de forma empírica (5). Las dosis altas de diuréticos pueden causar una mayor activación neurohormonal y alteraciones electrolíticas, y en ocasiones se asocian con peores resultados, aunque

no ha podido demostrarse una relación causa-efecto en análisis retrospectivos. Basándose en estas observaciones, puede ser apropiado iniciar el tratamiento con diuréticos a dosis bajas, para evaluar la respuesta diurética y aumentar la dosis cuando sea insuficiente (66,67).

El tratamiento diurético debe iniciarse con una dosis inicial intravenosa de furosemida, o una dosis equivalente de bumetanida o torasemida correspondiente a 12 veces la dosis oral diaria tomada por el paciente antes del ingreso. Si el paciente no estaba tomando diuréticos orales, se recomienda una dosis inicial de 20-40 mg de furosemida o un bolo de 1020 mg de torasemida intravenosa (5). Otros diuréticos como las tiacidas son menos activos en el tratamiento de la ICA y pueden utilizarse cuando los pacientes presentan una respuesta insuficiente a los diuréticos de asa. Los antagonistas de los receptores mineralocorticoides también podrían ser útiles en el tratamiento de estos pacientes, no sólo porque aumentan la diuresis, sino también porque atenúan los efectos de la activación del sistema de la aldosterona a causa del empleo de diuréticos de asa, y la depleción de potasio y magnesio. No obstante, la espironolactona es un diurético débil cuando se emplea solo, por lo que debe ser utilizado en combinación con diuréticos de asa. En las fases muy iniciales, debe usarse en dosis intravenosa más altas que las del tratamiento de mantenimiento, lo que limita su utilidad debido a que muchos pacientes con IC tienen una enfermedad renal crónica que podría agravarse con el uso de dosis altas de antagonistas de los receptores mineralocorticoides (61). En un estudio publicado recientemente, la adición de acetazolamida a la terapia con diuréticos de asa en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda tuvo como resultado una mejoría en la incidencia de descongestión exitosa, siendo similar la incidencia de disfunción renal, hipotensión o hipopotasemia (269)

### **Vasodilatadores**

Los vasodilatadores intravenosos, en concreto los nitratos o el nitroprusiato, dilatan los vasos venosos y arteriales, provocando una reducción del retorno venoso al corazón, una menor congestión, una menor poscarga y, en consecuencia, alivio de los síntomas. Los nitratos actúan principalmente sobre las venas periféricas, mientras que el nitroprusiato tiene un efecto predominante de vasodilatación arterial y venoso equilibrado. Debido a sus mecanismos de acción, los vasodilatadores intravenosos

pueden ser más eficaces que los diuréticos en aquellos pacientes cuyo edema pulmonar agudo está causado por el aumento de la poscarga (9,53,68).

No existe ninguna recomendación que favorezca un régimen basado en el tratamiento vasodilatador frente a los cuidados habituales (5). Los vasodilatadores intravenosos pueden considerarse para aliviar los síntomas de la ICA cuando la presión arterial sistólica sea mayor de 110 mmHg. Pueden iniciarse a dosis bajas y aumentarlas para conseguir una mejora clínica y para el control de la presión arterial. Los nitratos suelen administrarse con un bolo inicial seguido de una infusión continua, aunque también pueden administrarse en bolos repetidos. Hay que tener precaución para evitar la hipotensión debida a una disminución excesiva de la precarga y la poscarga, por este motivo se debe extremar el cuidado en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda y/o estenosis aórtica grave. No obstante, también se han descrito efectos favorables en estos pacientes si se utilizan de forma juiciosa y se monitorizan cuidadosamente (5).

### **Inótrópos**

Los fármacos inotrópicos se emplean en la ICA grave con hipotensión y función cardiaca alterada. Deben utilizarse con precaución, comenzando con dosis bajas y aumentando de forma progresiva, con una estrecha vigilancia. Pueden causar taquicardia, inducir isquemia miocárdica y arritmias, y aumentar la mortalidad (6,34,43,69,70). El levosimendán o los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 3 pueden ser preferibles a la dobutamina, ya que actúan a través de mecanismos independientes (69). La vasodilatación periférica excesiva y la hipotensión pueden ser limitaciones importantes de estos dos fármacos inotrópicos, especialmente cuando se administran a dosis altas y/o cuando se inician con una dosis en bolo (5).

### **Vasopresores**

Entre los fármacos con acción vasoconstrictora arterial periférica, la noradrenalina se considera de primera elección en los pacientes con hipotensión grave. El objetivo del tratamiento es aumentar la perfusión a los órganos vitales, sin embargo, esto se realiza a expensas de un aumento de la poscarga del VI (5).

Algunos estudios, aunque con limitaciones, apoyan el uso de la noradrenalina como primera opción en comparación con la dopamina o la adrenalina. En un ensayo clínico, la dopamina se comparó con la noradrenalina como tratamiento vasopresor de primera línea en pacientes con shock y se asoció con más eventos arrítmicos y con una mayor mortalidad en los pacientes con shock cardiogénico, pero no en aquellos con shock hipovolémico o séptico, lo que limita la generalización de los resultados (71). En otro ensayo prospectivo aleatorio se comparó la adrenalina con la noradrenalina en pacientes con shock cardiogénico debido a infarto agudo de miocardio (34). El ensayo se interrumpió prematuramente debido a una mayor incidencia de shock refractario, mayor frecuencia cardíaca y acidosis láctica relacionada con el uso de adrenalina. A pesar de las limitaciones relacionadas con el corto tiempo de seguimiento, el estudio sugiere una mayor seguridad con la norepinefrina.

## **Opiáceos**

La utilización de estos fármacos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca alivian la disnea y la ansiedad. Entre los efectos secundarios se encuentran la hipotensión, las náuseas, la bradicardia y la depresión respiratoria. También pueden utilizarse como agentes sedantes durante la ventilación con presión positiva no invasiva para mejorar la adaptación del paciente (5). El uso de la morfina en el tratamiento de la ICA es incierto, se ha descrito que reduce la precarga y la frecuencia cardíaca y que, además tiene propiedades sedantes, con un efecto neto en la reducción de la demanda miocárdica de oxígeno. No obstante, algunos análisis observacionales como el estudio ADHERE asocian el uso de morfina con una peor evolución pronóstica y mayor necesidad de ventilación mecánica y hospitalización, por lo que en las últimas guías europeas de cardiología se indica su uso sólo en caso de necesidad y no de manera rutinaria (72).

## **Digoxina**

Este fármaco tiene efectos vagomiméticos, reduce la actividad del sistema renina-angiotensina y la resistencia venosa sistémica y aumenta el gasto cardíaco (32,61). Debe considerarse en pacientes con fibrilación auricular con una frecuencia ventricular rápida (> 110 latidos por minuto) a pesar del tratamiento con betabloqueantes. Puede administrarse en bolos de 0,25 y 0,5 mg intravenosos, si no se ha utilizado previamente. En pacientes con comorbilidades como enfermedad renal crónica u otros

factores que afectan al metabolismo de la digoxina, o en pacientes de edad avanzada, la dosis de mantenimiento puede ser difícil de estimar teóricamente y debe realizarse mediante la monitorización de las concentraciones séricas del fármaco (5).

### **Asistencia circulatoria mecánica de corta duración**

En los pacientes que presentan shock cardiogénico, puede ser necesaria una asistencia circulatoria de corta duración para aumentar el gasto cardíaco y mantener la perfusión de los órganos. La evidencia de alta calidad sobre los resultados sigue siendo escasa, por lo tanto, su uso en pacientes no seleccionados no está respaldado por estudios bien diseñados (5).

## **1.9 SOPORTE RESPIRATORIO EN INSUFICIENCIA CARDIACA**

El tratamiento con un soporte respiratorio adecuado en los pacientes con IRA es fundamental para corregir las alteraciones del intercambio gaseoso, asegurar el aporte de oxígeno a los diferentes órganos y minimizar las posibilidades de desarrollo de disfunción orgánica. El objetivo principal del soporte respiratorio es mantener un nivel de oxigenación adecuado, que en el paciente agudo se considera si la SpO<sub>2</sub> se encuentra entre 94 y 98% y en el crónico entre 88 y 92%. Para lograr una adecuada oxigenación la asistencia respiratoria se puede realizar fundamentalmente de cuatro formas, y debe iniciarse de manera simultánea a las medidas de soporte (73).

### **Oxigenoterapia convencional**

Siempre está recomendada en la IRA, ya que la hipoxemia es potencialmente mortal y, por tanto, su corrección es prioritaria. Se basa en la aplicación de un flujo de aire enriquecido en oxígeno a través de dispositivos como gafas nasales, mascarillas tipo venturi o mascarilla con bolsa de reservorio (74,75).

### **Oxigenoterapia de alto flujo (OAF) mediante cánula nasal y humidificación activa**

Consiste en la administración de flujos de aire de entre 30 y 60 litros por minuto, con una FiO<sub>2</sub> determinada, a través de cánulas nasales. El gas se humidifica (humedad relativa 95-100%) y se calienta hasta un valor cercano a la temperatura corporal (34-40°C), de manera que este dispositivo presenta una elevada eficacia y

tolerabilidad. Estos sistemas ofrecen un modo alternativo de oxigenación eficaz en adultos con IRA, especialmente en los casos de hipoxemia refractaria al tratamiento con dispositivos de oxigenoterapia convencional (74). El mecanismo de acción de este dispositivo aporta ventajas a través de varias vías:

- Lavado del espacio muerto nasofaríngeo.
- Reducción de la resistencia inspiratoria relacionada con el paso de aire por la nasofaringe, con reducción del trabajo de la respiración.
- Humidificación de las vías aéreas, lo que facilita el aclaramiento de secreciones.
- Cierta grado de presión positiva, lo que favorece el reclutamiento pulmonar. No obstante, el efecto sobre el lavado de CO<sub>2</sub> es limitado, por lo que se prefiere su uso en la insuficiencia respiratoria hipoxémica.
- Facilita la ingesta y la movilización del paciente, con mayor comodidad que los sistemas de VNI, y por tanto mayor tolerancia y adherencia.

Aunque los primeros ensayos controlados y aleatorizados fueron favorables al uso de la OAF con respecto a otras formas de oxigenación, posteriormente se han realizado otros estudios que no han confirmado estos resultados. Sin embargo, su disponibilidad y fácil uso favorecen que se sigan utilizando en las Unidades de Cuidados Intensivos (74,76).

### **Ventilación mecánica**

Consiste en la administración de flujos ventilatorios artificiales, con objetivo de sustituir de manera total o parcial la función del aparato respiratorio. Para conseguirlo se establece un gradiente de presión entre los alveolos y la vía aérea. Se puede dividir en dos modalidades:

- **Ventilación mecánica invasiva (VMI).** Es aquella que requiere aislamiento de la vía aérea del paciente de forma invasiva mediante intubación orotraqueal o canulación traqueal y su conexión a un ventilador. En el paciente crítico se ha considerado como la principal medida de tratamiento cuando la oxigenoterapia convencional era insuficiente para evitar la hipoxia. Su uso presenta múltiples complicaciones derivadas de la vía aérea artificial, así como complicaciones pulmonares y extrapulmonares. Algunas de ellos son debidas a la excesiva presión en la vía aérea (barotrauma), el volumen corriente elevado

(volutrauma) y a un ciclo de apertura y cierre alveolar mantenido (atelectrauma). Además, puede dañar al pulmón tanto directamente con los mecanismos citados como indirectamente a través de la generación de citoquinas proinflamatorias sistémicas (biotrauma), que pueden favorecer el desarrollo de fracaso multiorgánico (41).

- **Ventilación no invasiva (VNI).** Se define como cualquier forma de soporte ventilatorio administrado sin necesidad de intubación, mediante una interfaz colocada en la superficie facial del enfermo y conectada al circuito de un ventilador. De esta forma se evitan las complicaciones asociadas a la invasión de la vía aérea, ofreciendo una alternativa terapéutica que resulta especialmente interesante en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica o con diferentes niveles de inmunosupresión (77). A lo largo de los años, la utilización de la VNI con presión positiva ha sufrido un incremento progresivo en el tratamiento de la IRA de diferentes etiologías, a medida que se ha ido ganando experiencia y han mejorado los diferentes componentes que forman parte del proceso ventilatorio (78).

### **Oxigenación mediante membrana extracorpórea**

La oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), también conocido como soporte vital extracorpóreo, consiste en hacer circular la sangre del paciente a través de una membrana externa que proporciona oxígeno y elimina el dióxido de carbono (79). La utilidad principal del ECMO en la IRA es permitir la oxigenación en pacientes con distrés respiratorio agudo (SDRA) e hipoxia refractaria al tratamiento con ventilación mecánica. De esta forma se permitiría el mantenimiento de estrategias de ventilación protectoras o ultraprotectoras proporcionando tiempo para la recuperación pulmonar. Los principales inconvenientes para el uso de esta técnica son las frecuentes complicaciones, siendo las más importantes los problemas hemorrágicos. En 2009, un ensayo multicéntrico, controlado y aleatorio de ventilación convencional frente a ECMO mostró un beneficio de supervivencia estadísticamente significativa en el grupo ECMO (80).

## 1.10 VENTILACIÓN NO INVASIVA EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA

La presencia de insuficiencia respiratoria aguda en el marco del fracaso cardiaco implica la necesidad de tratamiento de soporte respiratorio con algún dispositivo de aporte de oxígeno y en muchos casos que ayuden a la eliminación del CO<sub>2</sub>.

En las últimas décadas, el uso de la VNI ha sido recomendada para el tratamiento inicial del fallo respiratorio grave de múltiples etiologías, en muchas ocasiones con una débil evidencia científica para su uso. En el caso de la ICA, la VNI ha sido evaluada en múltiples estudios tanto controlados como observacionales para definir su posicionamiento en el tratamiento de esta enfermedad, demostrando una reducción en los días de estancia en UCI y hospitalaria, así como los costes derivados de la misma y una mejora en la supervivencia en estos pacientes (65,78,81–83).

El conocimiento de este soporte ventilatorio implica analizar los componentes básicos del mismo, que son el ventilador, las diferentes interfaces utilizadas, así como los modos ventilatorios.

### 1.10.1 VENTILADORES

La elección del ventilador para la VNI en la IRA puede determinar el éxito de la terapia. Teóricamente la mayoría de los ventiladores pueden ser utilizados para el tratamiento con VNI, pero la probabilidad de éxito es mayor cuando la máquina es capaz de realizar una monitorización adecuada de las curvas de flujo, presión y volumen, compensa de manera adecuada las fugas, permite el ajuste de trigger para el ciclado respiratorio y la fracción inspiratoria de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) [84,85].

Los ventiladores pueden clasificarse en cuatro categorías:

- **Ventiladores domiciliarios o intermedios.** Fueron los primeros ventiladores utilizados para administrar VNI, los cuales siguen jugando un papel importante en la ventilación domiciliar de los pacientes con enfermedad crónica. Su principal inconveniente es el déficit en la compensación de fugas.

- **Ventiladores con dos niveles de presión.** Aportan ventilación con dos niveles de presión, una presión positiva inspiratoria en la vía aérea (IPAP) y otra presión espiratoria (EPAP). Suelen tener una única tubuladura y están diseñados para funcionar en presencia de fugas aéreas, siendo capaces de compensarlas a través de la interfaz utilizada. La fuga total tolerada por cada uno de los ventiladores disponibles no es claramente conocida, pero cuando esta se supera conlleva un trigger y ciclado inapropiados, y, en consecuencia, un mal funcionamiento del ventilador. En este tipo de ventiladores se disminuye la posibilidad de reinhalación de CO<sub>2</sub>, por la existencia de un puerto exhalatorio en la tubuladura que se sitúa en la porción más proximal al paciente. Las primeras generaciones de estos ventiladores eran menos sofisticadas y presentaban limitaciones, como ausencia de monitorización o necesidad de aporte de oxígeno externo, sin embargo, en los nuevos modelos estas limitaciones han desaparecido. Los ventiladores específicos de VNI están formados por turbinas internas que aportan flujos por encima de los 200 litros por minuto, consiguiendo de esta manera una compensación adecuada de las fugas.
- **Ventiladores convencionales de cuidados críticos.** Son los ventiladores comúnmente empleados en los quirófanos y en las unidades de cuidados intensivos, los cuales aportan ventilación a través de un tubo orotraqueal. Disponen de tubuladuras de doble rama, una inspiratoria y otra espiratoria, con lo que se disminuyen las posibilidades de Reinhalación de CO<sub>2</sub>. Algunos de los últimos modelos incorporan módulos para ventilación no invasiva.
- **Ventiladores híbridos.** Combinan prestaciones de los dos tipos anteriores. Disponen de circuitos de doble rama, disponibilidad de modos ventilatorios de presión y volumen y posibilidad para ajustar múltiples parámetros inspiratorios y espiratorios.

### 1.10.2 CONSIDERACIONES TECNOLÓGICAS

Conforme ha ido evolucionando la evidencia sobre el uso de la VNI en toda la patología cardiopulmonar, también lo ha hecho la tecnología de los ventiladores. Por

esto, para un uso adecuado del respirador es necesario conocer sus características tecnológicas, entre las que se encuentran:

- **Aporte de oxígeno.** En los modelos iniciales el aporte de oxígeno se realizaba a través de una conexión a una fuente de oxígeno de baja presión, por lo que la  $FiO_2$  aportada era difícil de calcular. En la mayoría de los modelos actuales utilizados en las unidades de críticos, existe la posibilidad de conectar el ventilador a una fuente de oxígeno a alta presión, proporcionando una  $FiO_2$  controlada, estable y fácilmente monitorizada.
- **Circuitos.** Los ventiladores con circuito ventilatorio de rama única presentan en la parte más proximal al paciente un puerto exhalatorio. Este sistema predispone a la reinhalación de  $CO_2$  espirado, lo que podría empeorar el fallo respiratorio hipercápnico. Para disminuir la reinhalación se pueden utilizar circuitos de doble rama o utilizar otros puertos exhalatorios como la válvula plateau, que dispone de un diafragma que limita la pérdida de aire en la inspiración y lo redirige hacia el exterior en la espiración (86).
- **Trigger inspiratorio y ciclado.** El trigger o sensibilidad es la variable que marca el comienzo de una inspiración, y dependiendo si es de flujo o de presión, el ventilador es capaz de detectar los cambios realizados por los esfuerzos del paciente y aportar el flujo de gas. De forma ideal, el trigger inspiratorio debe tener una sensibilidad adecuada para responder al esfuerzo inspiratorio del paciente y activar el flujo, sin detectar movimientos u otros posibles desencadenantes inapropiados, como el latido cardíaco. Los ventiladores de doble nivel de presión suelen estar equipados con trigger de flujo, con una respuesta más rápida y que precisa menos esfuerzo inspiratorio que los trigger de presión. El ciclado espiratorio es las variables que marca el fin de la inspiración para dar paso a la espiración. Es dependiente de flujo, y se inicia cuando el flujo inspiratorio cae a un porcentaje determinado del flujo pico (generalmente al 25%), aunque lo ideal para evitar asincronías sería hacer coincidir el ciclado con el fin del esfuerzo del paciente.
- **Flujo inspiratorio.** Se puede ajustar en determinados ventiladores, en los que se determina el tiempo para alcanzar la presión prefijada (rise time). En determinadas patologías como el EPOC o el asma, la ventilación con flujos inspiratorios elevados presenta beneficios adicionales, mientras que otros pacientes como aquellos que padecen enfermedades neuromusculares, se

benefician de flujos más bajos. Lo ideal es realizar un ajuste de forma individual, teniendo en cuenta que la mayoría de pacientes agudos se benefician de flujos inspiratorios elevados (tiempo entre 0,05 y 0,1 segundo).

- **Frecuencia respiratoria de rescate.** En la mayoría de las ocasiones en las que se hace uso de la VNI, la frecuencia respiratoria es determinada por el paciente, el cual posee un nivel de consciencia adecuado. No obstante, en situaciones de encefalopatía hipercápnica o cuando se emplean fármacos sedantes, el centro respiratorio puede estar deprimido y se hace necesaria la programación de una frecuencia respiratoria mínima de rescate, que evite hipoventilación.
- **Compensación de fugas aéreas.** Las fugas aéreas se producen, prácticamente, en todos los pacientes en algún momento del tratamiento con VNI. Pueden ser de dos tipos, intencionadas, que son las producidas a través de válvulas y orificios exhalatorios y no intencionadas, producidas por mecanismos relacionados con el paciente o por la propia técnica ventilatoria. Aunque unas fugas excesivas pueden ser perjudiciales, la fijación excesiva de la interfaz debe evitarse, ya que aumenta la intolerancia y está relacionada con la aparición de lesiones cutáneas. Cuando las fugas son cuantiosas favorecen las asincronías, la hipoventilación, el disconfort y el fracaso de la terapia con VNI. Entre los diferentes modelos de ventilador, la capacidad de compensación de fugas es muy variable (87). En los estudios realizados se ha observado que el ajuste de las fugas es mucho menos eficaz en los modos de volumen control que en los de presión control (88). En otro estudio se observó que la sincronización paciente ventilador es mejor en ventiladores exclusivos de VNI que en otros propios de UCI sin fugas (89).
- **Batería.** La disponibilidad de baterías permite que los pacientes con VNI sean trasladados cuando lo precisan, facilitando la realización de pruebas o incluso el transporte prehospitalario o interhospitalario.
- **Sistema de monitorización y alarmas.** Los modelos actuales de VNI disponen de multitud de alarmas fácilmente controlables por el personal médico y enfermería, garantizando la seguridad del paciente durante la terapia. La mayoría también presentan un sistema de monitorización de curvas que facilita el diagnóstico de asincronías. Independientemente de esto, ante las características individuales de cada dispositivo, el clínico debe de estar

previamente entrenado y familiarizado con cada una de las funciones del mismo (84).

### **1.10.3 INTERFACES EN VENTILACIÓN NO INVASIVA**

La principal diferencia entre la VNI y la ventilación mecánica convencional es que la VNI no precisa aislamiento de la vía aérea, ya que el aporte de gas al paciente se establece a través de un dispositivo o interfaz externo. La función de la interfaz es la de establecer el contacto entre el ventilador y el enfermo, de manera que el aire presurizado alcance de manera adecuada la vía aérea, manteniendo unos niveles de presión con mínimas pérdidas o fugas. La confortabilidad del dispositivo también es importante y va a determinar el grado de tolerancia a la terapia (77).

En la mayoría de los casos la interfaz consta de una superficie contacto de algún material hipoalergénico que se adhiere a la piel del paciente, de la interfaz propiamente dicha y de un sistema de fijación que aporta estabilidad. Este sistema de fijación precisa al menos dos puntos de anclaje y permite ajustar con mayor o menor intensidad el dispositivo. La colocación del sistema de fijación es determinante para el éxito de la terapia, ya que un ajuste excesivo favorece las lesiones cutáneas y el fracaso de la técnica por intolerancia. Se considera que el sistema de fijación presenta una colocación correcta cuando mantiene permite el paso de los dedos por debajo de la interfaz, manteniendo las mínimas fugas (90).

La elección de la interfaz adecuada se realiza en función de la anatomía del paciente, sus preferencias y la patología subyacente. Hasta un 15% de los fracasos de la terapia son causados por intolerancia a la interfaz, por lo que es determinante elegir de manera individualizada la más adecuada para cada paciente. En la actualidad existen seis tipos diferentes de interfaces con una amplia variedad de diseños según las diferentes casas comerciales. En el tratamiento de pacientes críticos, las más empleadas son las de cobertura oronasal, en concreto las mascarillas y el casco o "helmet" (91,92). Las mascarillas están formadas por una estructura de policarbonato, plástico o cloruro de vinilo transparente y rígido. En el borde de la estructura presentan una almohadilla elaborada de material hipoalergénico que se ajusta a la piel e impide la pérdida de gas. Los diferentes tipos de interfaces son:

- **Mascarilla nasal.** Cubre únicamente la nariz, con apoyo sobre el labio superior, el puente nasal y los pómulos. Al mantener la boca libre permite la ingesta y el habla y, en caso de mal funcionamiento del ventilador, no presenta riesgo de asfixia. Puede causar irritación de la piel al presentar una escasa superficie de apoyo, y no se recomienda en pacientes que permanecen con la boca abierta durante el sueño. Es comúnmente utilizada en tratamientos crónicos y domiciliarios, y se desaconseja en pacientes agudos o críticos por la posibilidad de fugas orales.
- **Mascarilla oronasal o facial.** Su superficie abarca la nariz y la boca, con puntos de apoyo sobre el mentón, el puente nasal y los pómulos, por lo que son de elección cuando existe respiración bucal, como ocurre en los pacientes con IRA. Sus principales inconvenientes derivan de la cobertura oral, con dificultad para la ingesta, el habla y la expectoración. Los diseños más actuales incorporan válvulas anti-asfixia y sistemas de desanclaje rápido para prevenir el riesgo de asfixia en caso de fallo del ventilador o facilitar su rápida retirada si el paciente lo precisa. Además, algunos modelos incorporan orificios que permiten la realización de procedimientos invasivos durante la VNI, como broncoscopias (93–95).
- **Mascarilla facial total.** La principal diferencia con respecto a la mascarilla oronasal es que presenta una superficie de apoyo que abarca todo el perímetro facial, con lo que se minimiza el riesgo de lesiones cutáneas. Al eliminar el puente nasal como punto de apoyo se minimizan las fugas, lo que permite alcanzar mayores presiones. Su principal desventaja es el aumento del espacio muerto con respecto a las mascarillas anteriores, por lo que se desaconseja en pacientes con elevados niveles de PaCO<sub>2</sub>, en los que la reinhalación puede suponer un problema.
- **Casco o “helmet”.** Está formado por un cilindro transparente de polivinilo con un anillo rígido inferior y un sistema de ajuste que permite el sellado con ausencia de fugas. La cabeza del paciente se encierra dentro del cilindro, el anillo rígido queda en la parte inferior del cuello y el sistema de ajuste consiste en dos arneses que se sitúan por debajo de las axilas. La mayoría de modelos están provistos de canales de trabajo que permiten la nutrición y la realización de técnicas diagnósticas. Las ventajas de esta interfaz son la confortabilidad y que elimina los puntos de apoyo faciales, por lo que se puede utilizar en pacientes con alteraciones anatómicas de la cara. Como desventajas puede

producir lesiones en las zonas de apoyo del arnés, presenta mayor ruido, ya que los oídos quedan dentro del dispositivo, y el espacio muerto aumenta de manera considerable, lo que se debe tener en cuenta en pacientes hipercápnicos. Este tipo de interfaz ha sido utilizado para ventilar a pacientes tanto en modo doble nivel de presión como en CPAP, aunque este último está más extendido por la mayoría de autores (96–99). Es por eso que las patologías más beneficiadas del tratamiento con helmet son el edema agudo de pulmón cardiogénico, la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica y otras complicaciones respiratorias que no conllevan aumento de la PaCO<sub>2</sub>. Recientemente, en un metanálisis de Liu et al (100), comparan el uso de helmet con otras interfaces para el tratamiento de la IRA de diferentes etiologías. El resultado muestra una reducción significativa en la mortalidad y la necesidad de intubación con el uso del helmet.

Además de estas interfaces, en el paciente agudo también se pueden utilizar las olivas nasales y las piezas bucales, pero al igual que la mascarilla nasal, se utilizan con mayor frecuencia en los pacientes crónicos o domiciliarios (77,101). Se han realizado algunos ensayos controlados evaluando los diferentes tipos de interfaz, aunque los resultados son, a veces, contradictorios (102–106). En una encuesta realizada en Norteamérica y Europa se objetiva que la mascarilla que se utiliza con mas frecuencia es la oronasal (70%), seguida de la total face, la nasal y en último lugar el casco o “helmet” (107). En una revisión sistemática publicada recientemente no se ha objetivado mayor tasa de intubación ni mortalidad en el análisis por subgrupos que compara el uso de las diferentes mascarillas (108).

#### 1.10.4 Modos ventilatorios en la insuficiencia cardiaca

Se define modo ventilatorio como la forma de administrar el flujo de gas hacia la vía aérea del paciente. Existen múltiples modos, aunque en la práctica clínica quedan relegados a dos modalidades (84,85,109).

En la mayoría de los casos, el nivel de consciencia de los pacientes suele ser adecuado, por lo que predominan los modos espontáneos. La ventilación con presión positiva, que en el caso de la ICA supone un beneficio adicional, es la más ampliamente utilizada en la mayoría de los centros, relegando el uso de VNI con presión negativa a centros especializados (110). Dentro de las modalidades que utilizan presión positiva, la ventilación por presión ha desplazado a las modalidades volumétricas, ya que permite una mayor capacidad de compensación de fugas (84,85). Los modos ventilatorios utilizados en la ICA son fundamentalmente:

**Presión positiva continua sobre la vía aérea (CPAP).** No se considera un modo ventilatorio, ya que no asiste al paciente en la fase inspiratoria. Se define por la aplicación de una presión positiva continua sobre la vía aérea tanto en la inspiración como en la espiración (111). Esta presión genera una apertura de la vía aérea mantenida y dificulta o evita el cierre completo de los alveolos, con lo que se mejora la oxigenación. Además, al disminuir la resistencia del esfuerzo inspiratorio se reduce también el trabajo respiratorio (110). El rango de presiones que se utiliza habitualmente en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda oscila entre 5 y 15 centímetros de agua (cmH<sub>2</sub>O), siendo más frecuente en el edema agudo de pulmón el uso de 10 cmH<sub>2</sub>O. La forma de administración de estas presiones puede realizarse mediante diferentes mecanismos y es la técnica más sencilla de asistencia respiratoria en la ICA, lo que favorece su empleo en áreas de emergencias (110,112).

**Ventilación no invasiva con doble nivel de presión.** A diferencia de la CPAP, en la ventilación no invasiva con doble nivel de presión, se programa una presión positiva inspiratoria y otra espiratoria, cuya diferencia constituye el nivel de soporte de presión. Para su utilización se requiere la utilización de un ventilador y a diferencia del modo CPAP, es una verdadera forma de ventilación. La asistencia respiratoria está limitada por presión y se inicia con el esfuerzo inspiratorio del paciente, por lo que requiere su colaboración (109). El flujo aéreo aportado por el ventilador está en consonancia con las presiones programadas y el gradiente de presión que se genera

entre el ventilador y el alveolo, siendo la frecuencia respiratoria y los tiempos inspiratorio y espiratorio dependientes del paciente. La asistencia de la fase inspiratoria se interrumpe cuando el flujo inspiratorio del paciente cae por debajo de una proporción del flujo pico máximo. Estas características determinan que el volumen obtenido en cada ciclo respiratorio sea variable y dependa del esfuerzo inspiratorio y del nivel de presión programado. Al ser un sistema binivelado, permite que se puedan ajustar los límites de presión por separado, tanto en el tramo inspiratorio como en el espiratorio. La VNI en soporte de presión o en modo con doble nivel de presión, suele iniciarse con un nivel bajo de PEEP (3-4 cmH<sub>2</sub>O) y una presión de soporte de 7-8 cmH<sub>2</sub>O, incrementando las presiones de forma progresiva hasta lograr un volumen tidal entre 4-7 ml/Kg de peso (109,110)

Otros modos de VNI menos utilizados son los siguientes:

**Ventilación asistida proporcional (PAV).** Se trata de un modo de ventilación creado con el objetivo de optimizar la interacción entre paciente-ventilador estableciendo una relación más sincronizada entre ambos (113). En cada esfuerzo inspiratorio se realiza una valoración del flujo y el volumen movilizados, por lo que de esta manera el ventilador tiene la capacidad de responder rápidamente al esfuerzo inspiratorio del paciente, adaptando el soporte ventilatorio a la demanda ventilatoria. Así, cuanto mayor es el esfuerzo del paciente, mayor es el soporte que administra el ventilador. A pesar de estas ventajas teóricas la frecuencia de fracasos es similar a las de otros modos ventilatorios en VNI (114,115).

**Ventilación asistida ajustada neuronalmente (NAVA).** Se basa en la utilización de la señal obtenida de la actividad eléctrica del diafragma (Edi) para el control del ventilador (116). En este tipo de ventilación, la asistencia inspiratoria mecánica se inicia en el momento en que el centro respiratorio lo demanda, con una presión suministrada proporcional a la Edi que cesa cuando la activación neural del diafragma comienza a disminuir. El modo NAVA ofrece un nuevo enfoque conceptual a la ventilación mecánica que puede mejorar significativamente la interacción entre paciente y ventilador. Aunque los estudios realizados hasta la fecha en VNI no son definitivos, podría tener un papel importante en la mejora de las sincronías paciente-ventilador (116).

### **Modos automatizados adaptables a las demandas del paciente (ASV).**

Consiste en una modalidad ventilatoria en la que ciclo a ciclo se va ajustando el nivel de presión y frecuencia respiratoria, siguiendo un algoritmo para mantener el objetivo de volumen minuto fijado, en función de la frecuencia respiratoria espontánea del paciente. Esta modalidad ventilatoria ha sido utilizada en la insuficiencia cardiaca crónica con buenos resultados iniciales, pero en un ensayo controlado y aleatorizado multicéntrico mostró un incremento de mortalidad cuando se aplicaba en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y síndrome de apnea de origen central (117).

#### **1.11. EVIDENCIA DEL USO DE LA VNI EN INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA**

La utilización de la VNI en el paciente con insuficiencia respiratoria aguda tiene como fin la mejoría del intercambio gaseoso y la mecánica respiratoria, que conlleve un adecuado aporte de oxígeno tisular y eliminación de CO<sub>2</sub>, para el correcto funcionamiento de los diferentes órganos y sistemas. El soporte respiratorio no invasivo se ha utilizado, con mayor o menor grado de evidencia, para cualquier etiología de la insuficiencia respiratoria aguda. Sin embargo, únicamente en la EPOC con exacerbación grave y la ICA, la VNI ha demostrado eficacia para disminuir la intubación endotraqueal y/o la mortalidad (82,118–121).

La extensa bibliografía disponible sobre el uso de la VNI en el paciente con ICA abarca múltiples estudios con diferentes diseños metodológicos. Desde estudios observacionales, tanto prospectivos como retrospectivos, fundamentalmente unicéntricos como los basados en registros multicéntricos, hasta estudios controlados y aleatorizados tanto unicéntricos como multicéntricos, que han dado lugar a múltiples revisiones sistemáticas y metaanálisis. De la síntesis de todos estos trabajos se han realizado diferentes recomendaciones recogidas en las guías de práctica clínica publicadas hasta el momento (122). Aunque el objetivo de la mayoría de los estudios ha sido comparar la eficacia del soporte respiratorio no invasivo con respecto a la oxigenoterapia convencional, en muchas ocasiones el objetivo ha sido comparar diferentes modos de soporte no invasivo, o bien la comparación de esta modalidad terapéutica en diferentes ámbitos del manejo del paciente con ICA, como en UCI, planta de hospitalización, área de urgencias, así como en el medio extrahospitalario (102,115).

La primera revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos evaluando el uso de CPAP en la ICA fue publicada en 1998, donde únicamente se analizaban tres ensayos controlados y aleatorizados (123). En este estudio ya se determinó una reducción de la necesidad de intubación endotraqueal con el uso de CPAP sin repercusión en la mortalidad. Posteriormente, se han realizado múltiples estudios controlados que se han ido incorporando a diferentes metaanálisis (124–134).

El último trabajo publicado sobre este tema fue realizado por Berbenetz et al en el año 2019 (108). En esta revisión sistemática fueron analizadas diferentes bases de datos, entre ellas, Cochrane, Embase y Medline, siendo finalmente seleccionados 24 ensayos controlados y aleatorizados de diseño paralelo. De ellos, siete estudios tenían financiación pública, uno de una organización no especificada y dos de la industria biomédica, mientras que, en los restantes 14 no se ofrecían detalles sobre la fuente de financiación. Los estudios analizados se habían realizado en 14 países y cinco de ellos eran multicéntricos. El tamaño muestral de los estudios variaba entre 8 y 1069 participantes, con una mediana de 55. Diez estudios se habían realizado en el área de emergencias, ocho en la UCI y en tres no había referencias a la localización del estudio. En otros tres casos, el estudio se había iniciado en el ámbito extrahospitalario y se había seguido en el área de emergencias o en la UCI si era necesario. De los 24 estudios, en seis se había evaluado tres intervenciones (CPAP, doble nivel de presión y oxigenoterapia convencional), doce estudios comparaban CPAP con oxigenoterapia convencional y otros seis dobles niveles de presión con oxigenoterapia convencional. La mayoría de estudios utilizaron la mascarilla facial, pero en dos estudios se podía seleccionar entre nasal y facial y en otros dos trabajos se utilizó la mascarilla nasal. En el pool de estudios seleccionados fueron incluidos 2664 participantes. El resultado del análisis de los sesgos presentes en los diferentes estudios mostraba los siguientes resultados:

- **Aleatorización.** La generación de la secuencia de aleatorización fue considerada de bajo riesgo de sesgo en ocho estudios y poco claro el riesgo de sesgo en los restantes 16. La ocultación de la secuencia de la aleatorización fue considerada de bajo riesgo de sesgo en siete estudios, riesgo no claro en 16 y un estudio con alto riesgo de sesgo.
- **Cegamiento.** Debido a la naturaleza de las intervenciones, no se pudo asegurar el enmascaramiento de los pacientes ni del personal médico en la

mayoría de los ensayos. El cegamiento en la asignación de los resultados no se realizó en la mayoría de los ensayos. Dos de ellos, presentaban alto riesgo de sesgos, tres bajo riesgo y en el resto no estaba lo suficientemente claro en el manuscrito para poder ser definido con claridad.

- **Resultados y eventos analizados.** Tres estudios presentaban alto riesgo de sesgos debido a la presentación de resultados incompletos, al excluir un número importante de participantes tras la aleatorización. Siete estudios no muestran suficiente información para afirmar o descartar la presencia de datos incompletos. Los 14 estudios restantes muestran de forma completa los datos de los resultados, presentando un bajo riesgo de sesgos.
- **Selección de la información presentada.** La mayoría de ensayos no muestran la suficiente información para afirmar si se incluían en los estudios todos los resultados inicialmente planeados. Únicamente en tres ensayos se realizó un registro prospectivo del ensayo y habían preespecificado los resultados que se iban a analizar.
- **Otros sesgos.** Dos estudios fueron analizados en su formato de abstract. El gráfico, para valorar sesgo de publicación, y que relaciona mortalidad entre pacientes con doble nivel de presión y oxigenoterapia estándar muestra asimetría en los estudios de tamaño muestral mediano, lo que podría indicar la presencia de este sesgo. Otros sesgos detectados fueron ensayos acabados de forma prematura por baja tasa de reclutamiento, baja posibilidad de hallazgos significativos o datos mostrados sin presentar medidas de la varianza.

El efecto de la intervención en este metaanálisis se ha realizado analizando diferentes resultados clínicos de interés:

**Supervivencia hospitalaria.** Este metaanálisis muestra que el uso de soporte respiratorio no invasivo (CPAP o doble nivel de presión) comparada con oxigenoterapia convencional consigue una reducción de la mortalidad hospitalaria (RR 0,65, IC-95% 0,51 a 0,82) con un NNT para conseguir un efecto benéfico adicional de 17 (IC-95% 12 a 32), con bajo nivel de evidencia. En el total de pacientes del grupo soporte ventilatorio (CPAP o VNI) hubo 171 muertes hospitalarias (11,7%) y 180 (17,5%) en el grupo control. El bajo nivel de evidencia otorgado a estos resultados fue debido al elevado riesgo de sesgos detectados en los estudios originales. Además, se

realizó un análisis de subgrupos, diferenciando los efectos de CPAP o el doble nivel de presión por separado. La mortalidad hospitalaria era reducida con el uso de CPAP (RR 0,65, IC-95% 0,48 a 0,88) y con VNI con doble nivel de presión (RR 0,72, IC-95% 0,53 a 0,98). El análisis de subgrupos muestra que los pacientes se beneficiaban del uso de soporte respiratorio tanto en el área de emergencias como en UCI. Sin embargo, si existían diferencias entre los pacientes que presentaban normocapnia frente a los hipercápnicos. Los pacientes con normocapnia tratados con soporte respiratorio no invasivo presentaban una reducción de mortalidad hospitalaria (RR 0,41, IC-95% 0,27 a 0,63), mientras que los hipercápnicos no se beneficiaban de ella (RR 0,82, IC-95% 0,65 a 1,03), comparados con los tratados con oxigenoterapia convencional. El análisis de sensibilidad de los siete estudios con bajo riesgo de sesgos no mostraba una reducción de mortalidad observada con el uso de soporte respiratorio con respecto a la oxigenoterapia estándar. Un análisis de sensibilidad, excluyendo los estudios con datos perdidos, mostraba una reducción de mortalidad en los pacientes con soporte respiratorio no invasivo. Finalmente, cuando el modelo estadístico utilizado era un modelo de efectos fijos, los resultados a favor del uso de soporte no invasivo se mantenían.

**Necesidad de intubación endotraqueal.** El uso de soporte respiratorio no invasivo disminuye la IOT con respecto a oxigenoterapia convencional (RR 0,49, IC-95% 0,38 a 0,62), con moderada calidad en la evidencia, con un NNT de 13 (IC-95% de 11 a 18). Hubo 89 (6,1%) pacientes intubados en el grupo soporte respiratorio y 154 (15,3%) en el grupo control. El uso de CPAP reduce la intubación (RR 0,46, IC-95% 0,34 a 0,62) y también el uso de doble nivel de presión (RR 0,50, IC-95% 0,31 a 0,81). El análisis del lugar de tratamiento muestra que tanto los pacientes tratados en el área de emergencias como en UCI se benefician del uso de soporte respiratorio. Tanto los pacientes normocápnicos (RR 0,37, IC-95% 0,26 a 0,52) como los hipercápnicos (RR 0,64, IC-95% 0,46 a 0,91) se benefician del uso de soporte, pero el efecto fue mayor en el grupo con  $\text{PaCO}_2 \leq 45$  mmHg. El análisis de sensibilidad en los estudios con bajo riesgo de sesgos muestra una pérdida de efecto beneficioso en la reducción de IOT (RR 0,85, IC95% 0,55 a 1,32). Cuando se excluyen los estudios con pacientes perdidos indica una reducción de mortalidad con el uso de soporte respiratorio. Tanto el uso de máscara facial o nasal muestran una reducción de la tasa de intubación.

**Desarrollo de infarto agudo de miocardio (IAM).** No se evidencia una relación entre el uso de soporte respiratorio y una mayor incidencia de IAM comparado con el uso de oxigenoterapia convencional (RR 1,03, IC-95% 0,91 a 1,16) con moderada calidad de la evidencia. La mediana de seguimiento para la detección de infarto fue de 3 días. El análisis de subgrupos no muestra diferencias entre el uso de CPAP o VNI. No fue posible la realización de análisis de subgrupos según el área clínica del estudio ni sobre la relación del evento en el subgrupo de paciente hiper o normocápnico.

**Estancia en UCI y hospital.** El uso de soporte respiratorio no reduce la estancia hospitalaria (diferencia de medias -0,31 días, IC-95% -1,23 a 0,61) con una muy baja calidad de la evidencia. La estancia media hospitalaria fue de 9,65 días. Ni el uso de CPAP ni doble nivel de presión muestran una disminución significativa de la estancia con respecto al uso de oxigenoterapia convencional, así como tampoco el tratamiento en área de emergencias o en UCI. Sin embargo, el análisis de subgrupos según el nivel de PaCO<sub>2</sub> si muestra diferencias en la estancia hospitalaria. En los pacientes normocápnicos el uso de soporte respiratorio no invasivo muestra una reducción de la estancia (diferencia de medias -1,18 días, IC-95% -2,33 a -0,04), mientras que no lo muestra en los pacientes hipercápnicos (diferencias de medias -0,15, IC-95% -0,15 a 1,34) con muy baja calidad en la evidencia. También es muy incierto si el soporte respiratorio no invasivo reduce la estancia en UCI comparada con el uso de oxigenoterapia estándar, al mostrar los datos una heterogeneidad muy elevada y una calidad de evidencia muy baja, motivada por el alto riesgo de sesgos.

**Constantes fisiológicas a la hora del inicio de la intervención.** El análisis de las constantes fisiológicas hemodinámicas y respiratorias a la hora de iniciado el estudio muestra que ni la presión arterial sistólica, diastólica ni la media muestran diferencias entre los grupos analizados. En cambio, si se observa una reducción significativa de la frecuencia respiratoria a la hora de inicio de la terapia (diferencia de medias -1,87 rpm, IC-95% -2,70 a -1,05) con moderada calidad en la evidencia y un aumento en la PaO<sub>2</sub> con el tratamiento con soporte respiratorio comparado con el grupo control convencional (diferencias de medias 16,19 mmH, IC 3,54 a 28,84) con un nivel de calidad próximo a la imprecisión. No pudo analizarse la evolución de la PaCO<sub>2</sub> ni del pH arterial.

**Eventos adversos.** Once estudios analizados presentaban eventos adversos. Había 228 eventos en 1230 pacientes en el grupo con soporte respiratorio y 116 en los 808 pacientes con oxigenoterapia convencional. Los eventos adversos incluyen lesión cutánea, neumonía, hemorragia gastrointestinal, distensión gástrica, vómitos, neumotórax, sinusitis, disconfort relacionada con la mascarilla, hipotensión, arritmias, parada cardiorrespiratoria, aspiración gástrica, ictus, crisis convulsivas, claustrofobia e hipercapnia. En tres estudios se detectó un incremento del disconfort relacionado con la interfaz en el grupo con soporte respiratorio no invasivo (RR 12,59, IC-95% 2,39 a 66,28) con moderada calidad de la evidencia. En el estudio realizado por Park et al. (270) se muestra una alta incidencia de distensión gástrica en el grupo con soporte respiratorio (RR 13,26, IC-95% 0,82 a 215,12). La aparición de parada cardíaca fue menor en el grupo de soporte respiratorio no invasivo (RR 0,60, IC-95% 0,34 a 1,05). El resto de eventos adversos fue bajo y no permitía comparación entre los grupos. Se intentó realizar un análisis de la intolerancia al tratamiento indicado, pero la inconsistencia de la definición de intolerancia en los estudios impidió su realización.

Además de los ensayos clínicos aleatorizados, se han publicado múltiples estudios observacionales tanto prospectivos como retrospectivos, como series de casos o estudio de cohortes, donde se analiza el uso del soporte respiratorio no invasivo, tanto con CPAP como VNI con doble nivel de presión en el tratamiento de la ICA (135,136). Los estudios son muy heterogéneos en múltiples variables como el ámbito de realización del estudio, criterios de selección y protocolo de utilización del soporte no invasivo. El número de pacientes incluidos también varía mucho, entre los nueve pacientes analizados por Bendjelid et al (137) y los 454 del estudio de Consentini et al (138). También ha sido estudiado el uso de este tratamiento en diferentes registros de pacientes con ICA (81,139–141) con un amplio número de pacientes analizados (entre 368 y 7030). La tasa de fracaso, definida como la necesidad de intubación endotraqueal, ha sido muy variable, oscilando entre el 2,6% y el 37,3%. La mortalidad también es muy variable, con una mortalidad en UCI entre el 0 y el 33,8% y hospitalaria entre el 0 y el 47,3%. Las mayores tasas de fracaso y de mortalidad se observaron en las series que incluyen pacientes con shock cardiogénico (142).

El momento de utilización del soporte respiratorio no invasivo en los pacientes con ICA ha sido recientemente analizado en un estudio retrospectivo realizado en un hospital de Japón (143). Los pacientes con ICA que consultaban en el área de emergencias hospitalarias, fueron divididos en dos grupos, según recibieran soporte no invasivo (CPAP o VNI) en los primeros 30 minutos desde la llegada a urgencias o posteriormente. Los pacientes con tratamiento precoz presentaban una menor tasa de intubación, aunque no significativa (11% frente a 13%;  $p = 0,08$ ), y una menor mortalidad a los 30 días (3,6% frente a 16%;  $p < 0,01$ ). Mediante análisis multivariante, la iniciación temprana de soporte no invasivo era un predictor de menor mortalidad a los 30 días. Recientemente, también se ha publicado un estudio sobre la relación entre la mortalidad hospitalaria de los pacientes con ICA según fueran ingresados en UCI o en unidades de alta dependencia (144). Para ello, fueron analizados los pacientes con ICA ingresados durante un periodo de cinco años y registrados en una base de datos nacional japonesa. La VNI fue utilizada en el 40% de los pacientes ingresados en UCI y en el 23% de los ingresados en unidades de alta dependencia. Mediante análisis de propensión, la mortalidad hospitalaria no difiere entre pacientes ingresados en UCI o en salas de alta dependencia. Sin embargo, en los pacientes con necesidad de VNI se evidenció un incremento pequeño, pero significativo, de la mortalidad en los ingresados en unidades de alta dependencia.

Finalmente, la incorporación de toda esta evidencia al manejo clínico del paciente mediante las guías de práctica clínica, también arrojan resultados contradictorios. Las guías de la National Institute for Health and Care Excellence británico (NICE) publicadas en 2014 y con última revisión en noviembre de 2021 (5) recomiendan no usar de forma rutinaria la VNI/CPAP en los pacientes con ICA y EAPc. Su uso, sin embargo, debe de contemplarse en pacientes con disnea grave y acidemia si además hay una presentación aguda o como una terapia adjunta al tratamiento médico en los pacientes que no responden a tratamiento médico inicial (afirmación basada en evidencia de alta a muy baja calidad de diferentes estudios controlados y aleatorizados). También se debe de considerar el uso de soporte no invasivo en pacientes con ICA que, pese al tratamiento adecuado, desarrollan o se complican con insuficiencia respiratoria, disminución de la consciencia o estado físico exhausto (afirmación basada en muy baja calidad de evidencia de estudios observacionales).

En las directrices, recientemente publicadas en 2021, para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica de la Sociedad Europea de Cardiología (5), se sigue recomendando la VNI en pacientes con insuficiencia respiratoria, definida por la presencia de una frecuencia respiratoria mayor de 25 rpm y una SpO<sub>2</sub> menor de 90%. En estas directrices, la recomendación es de iniciar el soporte ventilatorio tan rápido como sea posible, para intentar disminuir la posibilidad de intubación endotraqueal. La clase de recomendación es IIa (debe de ser utilizada) y el nivel de evidencia para esta recomendación es B (datos derivados de un único ensayo controlado y aleatorizado o de estudios no aleatorizados de gran tamaño).

En las guías canadienses publicadas en 2017 (145), recomiendan que el uso de CPAP o ventilación con doble nivel de presión, no debe de ser utilizada de forma rutinaria (fuerte recomendación con moderada calidad de la evidencia). En estas guías, el uso de CPAP o VNI quedaría restringido a aquellos pacientes con hipoxia o taquipnea (mayor de 25 rpm) en los que, a pesar de terapia farmacológica no se consigue una mejoría clínica.

Las actuales guías de uso de soporte no invasivo en el fallo respiratorio agudo (122) recomiendan utilizar VNI o CPAP en el paciente con EAPc con una fuerte recomendación y moderada certeza de evidencia, aunque estas recomendaciones no deberían de aplicarse al paciente con cardiopatía isquémica aguda o con shock cardiogénico, porque los estudios controlados y aleatorizados suelen excluir a estos pacientes.

## 1.12. INTERCAMBIO GASEOSO EN EL FALLO RESPIRATORIO. ALTERACIÓN DEL ANHÍDRIDO CARBÓNICO EN LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA

En el fracaso respiratorio, la principal alteración del intercambio gaseoso es la presencia de hipoxemia en grado variable, que puede ir acompañada o no de alteraciones en los niveles en sangre de la PaCO<sub>2</sub>. Las alteraciones del anhídrido carbónico pueden presentarse tanto como una elevación como un descenso de los niveles en sangre y según estos niveles se podrá considerar la insuficiencia respiratoria con hipercapnia, normocapnia o hipocapnia.

### 1.12.1 HIPERCAPNIA

El CO<sub>2</sub> es una pequeña molécula no polar que se produce en las mitocondrias de las células eucariotas durante la fosforilación oxidativa y atraviesa las membranas celulares biológicas por difusión pasiva y a través de canales de proteínas, dependiendo del gradiente de concentración transmembrana y el comportamiento de partición lípido agua del gas. Sus niveles en tejidos de mamíferos son aproximadamente del 5%, significativamente más altos que los que se encuentran en la atmósfera (aproximadamente el 0,04%). Tras el paso de la membrana celular se equilibra rápidamente con su forma hidratada, H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, por la catalización de la anhidrasa carbónica, que a su vez se disocia en H<sup>+</sup> y HCO<sub>3</sub>. A nivel intracelular, es una molécula de señalización clave que afecta a una amplia variedad de procesos (146).

El CO<sub>2</sub> producido por el metabolismo celular se elimina en el espacio alveolar, interactuando directamente con el epitelio. Desde un punto de vista histológico, el alveolo es un mosaico formado por dos tipos celulares diferentes con estrecho contacto anatómico y funcional. Las células alveolares tipo I son células grandes que cubren hasta el 95% de la superficie alveolar. El otro 5% está cubierto por células alveolares tipo 2, especializadas en la síntesis de surfactante pulmonar. En los últimos años queda claro que el epitelio alveolar es mucho más que una barrera y cada vez se reconoce más un papel importante en el intercambio de gases, secreción de sustancias tensioactivas y aclaramiento del líquido alveolar (147)

El perfecto equilibrio entre los diferentes sistemas orgánicos, sobre todo el cardiovascular y el respiratorio, condiciona que los niveles de PaCO<sub>2</sub> se mantengan estables en sangre, en unos niveles entre 35 y 45 mmHg. La presencia de niveles por encima de 45 mmHg condicionan la presencia de hipercapnia, que cuando es de aparición brusca o no es compensada por los mecanismos homeostáticos plasmáticos y renales, puede producir acidosis respiratoria.

## Consecuencias clínicas de la hipercapnia

**Neurológicas.** A nivel cerebral la acidosis hipercápnica actúa como regulador de la ventilación, estimulando los quimiorreceptores del bulbo raquídeo y favoreciendo la taquipnea. Aunque en individuos sanos esta regulación es un mecanismo fundamental, en pacientes con distrés, el aumento del esfuerzo respiratorio incrementa la producción de CO<sub>2</sub> hasta el 30%, generando un círculo vicioso de taquipnea, consumo de oxígeno e incremento del CO<sub>2</sub>, con empeoramiento del daño alveolar (148). Solo una minoría de los pacientes hipercápnicos presenta como causa del aumento de dióxido de carbono una disminución del impulso respiratorio a nivel del sistema nervioso central, como la sobredosificación de opiáceos, el síndrome de Ondina, metástasis cerebrales o neurosarcoidosis. En el resto de los casos de acidosis respiratoria, el agotamiento ventilatorio se origina por un desajuste entre la carga y la capacidad de los músculos ventilatorios (149,150). En un estudio de cohortes realizado sobre 1491 pacientes con ventilación mecánica en los que se midieron los niveles arteriales de pCO<sub>2</sub> tras el inicio de la ventilación, se observó como resultado primario que el grupo de pacientes con hipercapnia presentaba una mayor supervivencia al alta hospitalaria que los pacientes normocápnicos y los hipocápnicos, siendo estos últimos los que registraron una mayor mortalidad (85%, 74% y 66% respectivamente). No obstante, no se pudo concluir que los niveles de PaCO<sub>2</sub> fuesen un factor predictor de mortalidad (OR 1,1 IC-95% 0,79-1,52), aunque si se encontró una asociación entre niveles elevados de PaCO<sub>2</sub> con un buen resultado neurológico, con mejores resultados en la escala de Rankin modificada (mRS ≤ 3) al alta hospitalaria con respecto al grupo de pacientes normocápnicos e hipocápnicos (OR 1,5 IC-95% 1,35-1,65) [151]. Existen otros estudios como el de Kilgannon et al en el que niveles de PaCO<sub>2</sub> en torno a 60 mmHg se relacionan también con un mejor resultado neurológico a medio y largo plazo, con una relación en forma de U invertida (156).

**Cardiovasculares.** A nivel hemodinámico la acidosis respiratoria condiciona una disminución de la contractilidad miocárdica, que se contrarresta con una elevada respuesta simpática, teniendo como resultado global el aumento del gasto cardíaco y del transporte de oxígeno a los tejidos. Aunque los efectos del CO<sub>2</sub> a nivel cardiovascular parecen ser beneficiosos, a nivel pulmonar se genera vasoconstricción

y broncoconstricción, desencadenando un aumento en la poscarga del ventrículo derecho (148).

**Respiratorias.** Desde el punto de vista respiratorio, las células de las vías respiratorias detectan y responden a los cambios en los niveles de CO<sub>2</sub> a través de mecanismos específicos del nervio vago, CO<sub>2</sub> molecular y efectos del pH (152). En los bronquios, los niveles de dióxido de carbono regulan la contracción del músculo liso a través de las modificaciones del pH intracelular, lo cual tiene especial importancia en los pacientes asmáticos, en los que aliviar la constricción de las vías respiratorias es un objetivo terapéutico primordial. En estos pacientes los niveles elevados de CO<sub>2</sub> pueden evitar la broncoconstricción modulando el tono de las vías respiratorias pulmonares, que se encuentran en un equilibrio dinámico entre los mecanismos excitadores e inhibidores. No obstante, la aparición de hipercapnia se considera un indicador de gravedad del fallo respiratorio y puede desencadenar efectos deletéreos en otros órganos como los músculos esqueléticos y el sistema inmunológico innato (146,152–154). Varios trastornos respiratorios como el SDRA, EPOC o la fibrosis quística desarrollan con frecuencia anomalías en el intercambio de gases con hipercapnia secundaria. Los efectos de una PaCO<sub>2</sub> elevada que contribuyen a estos estados de enfermedad y al epitelio pulmonar no han sido completamente aclarados, pero se cree que alteran la producción de citoquinas y afectan directamente al proceso de reparación pulmonar. En modelos preclínicos, los efectos protectores de la acidosis hipercápnica están mediados por mecanismos sobre el sistema inmunológico, a través de la inhibición de la vía NF-κB, un activador transcripcional fundamental. La disminución en la producción de citoquinas condiciona una disminución de la permeabilidad microvascular y disminuye la activación de proteínas inflamatorias. Este efecto puede resultar protector, ya que disminuye la migración celular al espacio alveolar, con reducción del edema y de la lesión del parénquima pulmonar en los pacientes con lesiones pulmonares agudas o edema agudo de pulmón. Además, también produce un retraso en la reparación epitelial por disminución de la respuesta celular y una menor capacidad de respuesta inmune, con disminución de la actividad de los macrófagos, aumento del riesgo de infección y disminución de la lisis bacteriana (146,148). Del mismo modo, también se ha observado en estudios experimentales tanto in vivo como in vitro que la hipercapnia condiciona una disminución en el aclaramiento del edema alveolar, favoreciendo la activación de mediadores inflamatorios como la proteína quinasa C que activa la endocitosis de la bomba Na-K

alveolar, esencial en la reabsorción del edema. Niveles altos de CO<sub>2</sub> disminuyen la secreción de surfactante, favoreciendo la aparición de lesión pulmonar inducida por el ventilador (VILI)(147,155,156). La elevación de la pCO<sub>2</sub> arterial constituye un estímulo importante para aumentar la frecuencia respiratoria y puede dar lugar a fatiga muscular y disfunción diafragmática secundaria. Ya sea en respiración espontánea o en ventilación mecánica, el aumento del impulso respiratorio podría tener efectos nocivos para el diafragma. Si bien, aunque la hipercapnia parece perjudicial para el diafragma, una conformación de tipo de fibra más resistente a la fatiga representa un mecanismo adaptativo para superar la carga impuesta por hipercapnia (147).

**Músculos.** Los efectos de la hipercapnia en el músculo esquelético se pueden observar en aquellos pacientes que sobreviven al SDRA, algunos de ellos mantienen capacidad de ejercicio reducida años después del alta hospitalaria. Los mecanismos por los cuales la hipercapnia afecta a la capacidad muscular son complejos y poco aclarados. En primer lugar, suele coexistir con disminución del contenido de oxígeno y del pH, ambas condiciones capaces de deteriorar la función muscular. El pH es el mecanismo más aceptado para las alteraciones de la contractilidad, sin embargo, no se puede descartar un efecto directo de la acidosis respiratoria sobre la transmisión neuromuscular (147). En pacientes con enfermedades neuromusculares como la esclerosis lateral amiotrófica, la capacidad ventilatoria es baja y disminuye con el tiempo, lo que resulta en un mayor desajuste de carga / capacidad incluso cuando la carga muscular es normal. En la EPOC los pacientes también tienen una capacidad ventilatoria más baja, aunque en menor grado que los pacientes con enfermedades neuromusculares. La razón más importante de su desajuste es el aumento de la carga muscular, que desencadena agotamiento y en consecuencia aumento del carbónico (150).

### **Control de la hipercapnia en el enfermo crítico**

En los pacientes críticos con insuficiencia respiratoria aguda en los que se utiliza una ventilación protectora, el aumento de los niveles de CO<sub>2</sub> se permite para evitar lesiones pulmonares inducidas por el respirador. En el pasado, no había tratamiento para la acidosis respiratoria, sin embargo, en los últimos años la eliminación extracorpórea de CO<sub>2</sub> permite corregir o prevenir la hipercapnia y evitar la acidosis respiratoria. Sin embargo, antes de iniciar un tratamiento para este trastorno

deberíamos preguntarnos si los efectos son beneficiosos o perjudiciales y a partir de qué niveles se debería corregir (148).

Aunque los estudios preclínicos indican un efecto beneficioso de la acidosis hipercápnica en términos de una disminución de la lesión pulmonar inducida por el ventilador (VILI), en la práctica se describen efectos adversos como un aumento de mortalidad entre los pacientes con SDRA (157).

La razón para tolerar niveles elevados de CO<sub>2</sub> en los pacientes con SDRA es el uso de una ventilación protectora con bajos volúmenes ventilatorios, con el objetivo de reducir las presiones y el riesgo de VILI. Aunque se describen efectos beneficiosos del CO<sub>2</sub> sobre el pulmón, la hipercapnia permisiva no resuelve el problema de las regiones no perfundidas y no parece ser el mejor compañero para los pacientes con SDRA, que padecen distensibilidad reducida, hipoxia, disnea y alta demanda ventilatoria, con necesidad de sedación para tolerar la ventilación mecánica. La extracción extracorpórea de CO<sub>2</sub> se ha evaluado como coadyuvante de la ventilación, con el objetivo de poder reducir el volumen tidal por debajo de 6 ml/kg de peso ideal y así disminuir el riesgo de VILI. Hasta la fecha, la literatura disponible no permite establecer recomendaciones claras sobre el uso de esta técnica en el paciente crítico, siendo su aplicación confinada al escenario experimental (158).

### **Papel de la hipercapnia en el pronóstico del paciente crítico.**

Diferentes estudios han evaluado el papel de la hipercapnia en el paciente grave. Uno de ellos es un análisis secundario del estudio ARDSNet que se realizó con el objetivo de determinar si la hipercapnia se suma al efecto de las estrategias de ventilación protectora con volumen bajo. En el grupo de pacientes ventilados con 12 ml/kg de peso ideal los pacientes hipercápnicos presentaron una menor mortalidad que aquellos con niveles normales de CO<sub>2</sub>. Sin embargo, en el grupo de pacientes en los que se utilizó la estrategia protectora no se observaron diferencias entre los pacientes hipercápnicos y los normocápnicos (147). Por lo tanto, es difícil extraer conclusiones sobre si la hipercapnia beneficia a los pacientes con distrés respiratorio o la disminución de mortalidad derivó de la estrategia de ventilación (147,148). Queda por determinar si la institución temprana de terapias como la eliminación extracorpórea

de CO<sub>2</sub> para normalizar los niveles de dióxido de carbono junto con estándares actuales de ventilación protectora pulmonar beneficiará a los pacientes con SDRA moderado o grave (159).

En los estudios realizados en pacientes con neumonía o EPOC existen resultados contradictorios con respecto a si la presencia de hipercapnia aumenta o disminuye la mortalidad. Un resultado favorable para los pacientes hipercápnicos probablemente se deba a que en ocasiones se incluye a los pacientes hipocápnicos en el grupo control, con un aumento de mortalidad en este grupo. Autores como Laserna y Ahmadi encontraron que tanto la hipercapnia como la hipocapnia se asocian con una mayor mortalidad en comparación con los pacientes normocápnicos (160,161). En los pacientes con insuficiencia cardiaca y edema agudo de pulmón cardiogénico, la hipercapnia también se asoció a un peor pronóstico, con aumento de las necesidades de intubación orotraqueal (26,4% de pacientes con hipercapnia fueron intubados frente al 1,5% de los normocápnicos y ningún hipocápnico) [149].

En el grupo de pacientes con síndrome de obesidad hipoventilación y EPOC, existe una marcada diferencia entre los que reciben o no tratamiento con VNI domiciliaria, llegando a presentar hasta el doble de mortalidad y niveles elevados de dióxido de carbono los pacientes que no reciben tratamiento. En estudios observacionales prospectivos como el de Blankenburg et al, el grupo de pacientes no tratados presentó una mortalidad a los 18 meses del 9% frente al 3% del grupo de pacientes con VNI domiciliaria (162).

Entre los pacientes sépticos existen resultados contradictorios. En estudios clínicos y preclínicos, niveles elevados de PaCO<sub>2</sub> aumentan la oxigenación tisular y atenúan la inflamación (253), pero también se encontraron estudios en los que niveles elevados de PaCO<sub>2</sub> aumentan la mortalidad (156)

Más recientemente, en un estudio observacional prospectivo publicado por Vonderbank et al se incluyeron todos los pacientes con disnea o enfermedades pulmonares a los que se les realizó gasometría al ingreso hospitalario entre enero y diciembre de 2015. Se identificaron 588 hipercápnicos y 60 controles normocápnicos. La mortalidad intrahospitalaria fue significativamente mayor entre pacientes hipercápnicos agudos que entre los pacientes con hipercapnia crónica y los normocápnicos, siendo del 17%, 6,7% y 3,2%, respectivamente. También se

encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad al año, que fue del 32% entre los pacientes con hipercapnia aguda, 20,2% en los hipercápnicos crónicos y 14,5% entre los normocápnicos (150).

### **1.12.2 HIPOCAPNIA**

La presión arterial de CO<sub>2</sub> representa el equilibrio entre la producción y la eliminación de dióxido de carbono, la cual se mantiene dentro de un estrecho límite en personas sanas. La hipocapnia, incluso cuando es marcada, es normalmente bien tolerada, con pocos efectos aparentes, por lo que a menudo se subestima su importancia. Además, la prevalencia de hipocapnia puede agravarse por la creencia de algunos clínicos de que es intrínsecamente más segura, o al menos preferible a la hipercapnia (163,164). El volumen de dióxido de carbono inspirado suele ser insignificante y su producción a nivel de los tejidos es constante. Para fines prácticos, una baja presión de dióxido de carbono arterial refleja una elevada tasa de eliminación, por lo que las principales causas de hipocapnia van a estar relacionados con la hiperventilación. La alcalosis hipocápnica es sinónimo de alcalosis respiratoria (164).

La inducción deliberada de hipocapnia ha sido durante muchos años un tratamiento terapéutico para intentar salvar vidas en situaciones excepcionales, como el aumento de la presión intracraneal o el aumento de la resistencia vascular pulmonar en neonatos, y ha sido utilizada en la anestesia general para reducir el uso de sedantes y medicamentos anestésicos (164,165). Sin embargo, en la actualidad muchas de estas recomendaciones han sido abandonadas al no mostrar un beneficio en el paciente (166,167).

La hipocapnia es un componente inherente de varios estados patológicos como el asma temprana, la lesión pulmonar aguda y el edema pulmonar. En pacientes sépticos aparece como mecanismo fisiológico para intentar compensar la acidosis metabólica y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. También puede desarrollarse como resultado de un exceso de ventilación alveolar durante la ventilación mecánica, como suele ocurrir en los modos de ventilación de alta frecuencia utilizados en neonatos, y cuando se utilizan técnicas de depuración extracorpóreas. En pacientes que reciben hemodiálisis a largo plazo, los ácidos

metabólicos se acumulan en el líquido cefalorraquídeo donde la depuración es más lenta que en el plasma sanguíneo, generando hiperventilación (164, 168).

## **Fisiopatología de la hipocapnia**

Desde el punto de vista fisiopatológico, la presencia de hipocapnia pone en marcha unos mecanismos compensadores y la respuesta amortiguadora a esta disminución de dióxido de carbono es bifásica. En primer lugar, en el líquido extracelular da como resultado una disminución inmediata de la concentración de  $\text{CO}_2$ , lo que resulta en la transferencia de iones cloruro del líquido intracelular a los compartimentos de líquido extracelular. Esta salida de iones de cloruro, acompañada de una disminución en las concentraciones de iones de bicarbonato en el líquido extracelular, se denomina amortiguación tisular. Por otro lado, se produce una respuesta renal, con inhibición de la reabsorción tubular renal de iones de bicarbonato, que comienza en minutos y puede alcanzar su máxima respuesta en un periodo de horas a días (165,169). La fisiología clínica de los trastornos ácido-base se centra en las condiciones del líquido del compartimento extracelular. La molécula de dióxido de carbono es más soluble en lípidos que el ion hidrógeno y, por lo tanto, alteraciones ácido-base que surgen de una alteración parcial de la presión de dióxido de carbono arterial (alcalosis respiratoria o acidosis respiratoria) se equilibra a través de las membranas celulares mucho más rápidamente que cuando los cambios son de origen metabólico. De este modo, los efectos celulares son más pronunciados cuando la alcalosis tiene una base respiratoria que cuando tiene una base metabólica. No obstante, la mayoría de los efectos de la hipocapnia extracelular son resultado de la alcalosis y no de una baja presión parcial de dióxido de carbono (163).

## **Consecuencias clínicas de la hipocapnia**

### ***Respiratorias***

La disminución de la  $\text{PaCO}_2$  produce una serie de alteraciones en el sistema respiratorio y en el aporte de oxígeno a los tejidos. Aunque la hiperventilación puede aumentar inicialmente la presión de oxígeno, genera múltiples efectos pulmonares

importantes derivados de la alcalosis respiratoria como broncoconstricción, atenuación de la vasoconstricción pulmonar hipóxica y aumento de la derivación intrapulmonar, dando como resultado una disminución neta de la presión parcial de oxígeno arterial a medio plazo (164,168). A nivel tisular, la hipocapnia también puede desencadenar un déficit de oxigenación. Tanto la hipocapnia como la alcalosis causan un desplazamiento hacia la izquierda de la curva de disociación de la oxihemoglobina, por lo que la descarga de oxígeno a nivel tisular está disminuida. Además, la hipocapnia causa vasoconstricción, disminuyendo el suministro global y regional de oxígeno y agravando la reducción de la entrega de oxígeno a los tejidos (164,169). Finalmente, la alcalosis, especialmente la respiratoria, inhibe la retroalimentación negativa habitual por la cual un pH bajo limita la producción de ácidos orgánicos endógenos, como el lactato (164).

Las consecuencias pulmonares adversas de la hipocapnia inducida experimentalmente se han descrito en términos de efectos sobre las vías respiratorias, permeabilidad alveolo-capilar, distensibilidad pulmonar y vasculatura, así como el efecto general sobre la lesión del parénquima pulmonar. En las vías respiratorias la hipocapnia aumenta la resistencia al inducir broncoespasmo y aumentar la permeabilidad de la microvasculatura, generando broncoconstricción (160). Durante un ataque de asma, la hipocapnia resultante de la hiperventilación puede perpetuar el broncoespasmo y culminar en un ciclo de hipocapnia progresiva y broncoespasmo creciente. En la circulación extracorpórea, el desarrollo de hipocapnia alveolar también genera broncoconstricción, aumento de la resistencia de las vías respiratorias y reducción de la distensibilidad pulmonar. Aparte de los cambios en la resistencia de las vías respiratorias, la hipocapnia provoca un aumento de la permeabilidad capilar pulmonar, favoreciendo el desarrollo de edema y disminuye la distensibilidad por efectos negativos sobre la función del surfactante, generando un daño en el parénquima pulmonar. Además, en los pacientes con edema agudo de pulmón cardiogénico, se asocia con un peor pronóstico que en los pacientes normocápnicos (160,163). Finalmente, la hipocapnia atenúa la hipoxia alveolar y la vasoconstricción de las regiones peor ventiladas, generando un efecto shunt que empeora la oxigenación sistémica. De esta manera la hiperventilación y la alcalosis hipocápnica coexisten con frecuencia en pacientes con lesión pulmonar, en los que perpetúan el daño (160,164).

Aunque es difícil separar la hiperventilación de la alcalosis hipocápnica, la asociación de hiperventilación, hipocapnia y agravamiento de la lesión pulmonar está cada vez mejor documentada. En los años previos se consideraba que las lesiones pulmonares eran debidas a un excesivo estiramiento mecánico del pulmón, siendo la hipocapnia otra de las consecuencias de la lesión pulmonar, y no una causa. Sin embargo, tanto la hiperventilación como la hipocapnia han sido identificadas como determinantes independientes de disfunción pulmonar a largo plazo en neonatos supervivientes en unidades de cuidados intensivos. Como se señaló anteriormente, la hipocapnia es común en recién nacidos críticamente enfermos y puede potenciar muchos procesos pulmonares patógenos, siendo posible que pueda tener un papel causal en el desarrollo de displasia broncopulmonar (164).

En los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, tanto la hipocapnia como la hipercapnia se asocian independientemente con una mayor tendencia a insuficiencia respiratoria. Aunque en el caso de la hipercapnia en estos pacientes el número de estudios es amplio, la hipocapnia también tiene un valor pronóstico importante y ha sido estudiada con menor frecuencia. En un estudio de cohorte retrospectivo realizado en 453 pacientes con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad (160), tanto la hipocapnia como la hipercapnia se asociaron con una mayor necesidad de ingreso en UCI y mortalidad a los 30 días. La mortalidad de los pacientes hipocápnicos mostraba una OR 2,84 con un IC-95% de 1,28 a 6,30; necesidad de ingreso en UCI con una OR 2,88 con un IC-95% de 1,68 a 4,95. La mortalidad a los 30 días de los pacientes hipercápnicos mostraba una OR 3,38 (IC-95% de 1,38 a 8,30  $p = 0,008$ ) y necesidad de ingreso en UCI OR 5,35 (IC-95% 2,80 a 10,23  $p < 0,001$ ). Estos hallazgos permanecen después de ajustar mediante la gravedad de la enfermedad y tras excluir a los pacientes EPOC. Debido a esto, algunos autores han planteado la inclusión de las alteraciones de los niveles de carbónico en las escalas predictivas de gravedad de la neumonía adquirida en la comunidad (160). En un subestudio del LUNG SAFE study, Madotto et al relacionan los valores de PaCO<sub>2</sub> en el primer y segundo día del estudio con el pronóstico en pacientes con SDRA (170,171). En este estudio se analizan 2813 pacientes con SDRA y soporte ventilatorio, de los cuales el 19,6% presentaban hipocapnia, 36,2% normocapnia y 43,2% hipercapnia. La hipocapnia fue más frecuente y grave en pacientes con VNI y la presencia de hipocapnia se relacionó con mayor mortalidad en UCI en pacientes con SDRA ligero a moderado.

## ***Neurológicas***

Uno de los efectos más estudiados de esta alteración iónica es la relación existente entre alcalosis respiratoria y parénquima cerebral. La cavidad craneal tiene un volumen fijo y cuando la masa de cualquiera de sus contenidos aumenta puede ocurrir una elevación crítica de la presión intracraneal, resultando en una alteración de la perfusión cerebral, riesgo de hernia del tronco encefálico y, posiblemente, efectos adversos derivados de la presión directa sobre las células neuronales. Para que se produzca una disminución de la presión intracraneal debe reducirse el volumen del contenido craneal.

La alcalosis hipocápnica disminuye el volumen sanguíneo cerebral por medio de una potente vasoconstricción cerebral (164,168). Esta reducción de la presión intracraneal ha sido utilizada como medida temporal en pacientes en los que la presión intracraneal está muy elevada, sin embargo, por el mismo mecanismo, la hipocapnia prolongada puede inducir isquemia cerebral, aumento de la excitabilidad neuronal y liberación de excitotoxinas, particularmente en pacientes con mala perfusión o en áreas del cerebro limítrofes. Además, la posterior normalización de la presión parcial de dióxido de carbono arterial puede resultar en un efecto rebote con hiperemia cerebral, causando lesión por reperfusión en regiones cerebrales previamente isquémicas. En neonatos, la isquemia e hipoperfusión inducidas por la hipocapnia favorecen las lesiones de la sustancia blanca, incluida la leucomalacia periventricular. El restablecimiento posterior de la presión parcial normal del dióxido de carbono arterial y la vasodilatación cerebral pueden precipitar o contribuir a la hemorragia intraventricular (164). Por otro lado, el déficit de flujo sanguíneo derivado de la hipocapnia aumenta la excitabilidad neuronal, el metabolismo anaeróbico, la producción de sustancias citotóxicas y la alteración de la dopamina neuronal, generando un aumento de la actividad convulsiva (164). Por todo ello, en pacientes con traumatismo craneoencefálico o aquellos que precisan una reanimación cardiopulmonar, la hiperventilación profiláctica se asocia con un peor resultado, que puede explicarse en parte por la reducción de la oxigenación cerebral. Por lo tanto, aunque la presión intracraneal puede disminuir transitoriamente a expensas de la perfusión cerebral, los pacientes que sobreviven pueden presentar secuelas derivadas de la hipoxia y el daño cerebral secundario (164,168,172).

## **Cardiovasculares**

Los efectos cardiovasculares de la alcalosis hipocápica incluyen alteraciones en la oxigenación del miocardio y el ritmo cardíaco. La hipocapnia aguda aumenta la demanda de oxígeno miocárdico por aumento en la contractilidad e incremento en la resistencia vascular sistémica, por lo que se ha relacionado claramente con el desarrollo de arritmias en pacientes críticos y con ataques de pánico. Estos efectos pueden ser secundarios a la isquemia, pero también por efectos directos sobre el miocardio. La hipocapnia también puede tener un papel causal en trastornos vasculares periféricos como la enfermedad de Raynaud y puede favorecer la trombosis a través del aumento de la agregación plaquetaria, favoreciendo la aparición de angina, que se presenta característicamente con la hiperventilación. Por todo ello, la hipocapnia puede favorecer el desarrollo de síndromes coronarios agudos clínicamente relevantes (164).

## **Grupos especiales de pacientes**

En mujeres embarazadas, la presión parcial de dióxido de carbono arterial se mantiene en, aproximadamente, 10 mmHg menos que en mujeres no embarazadas. Este estado fisiológico se asocia con una disminución de las concentraciones séricas de iones de bicarbonato, que revierten a valores normales poco después del parto. Sin embargo, una mayor reducción de la presión parcial de dióxido de carbono, incluso por un período breve (como durante anestesia para la cesárea) puede tener graves efectos adversos en el feto, ya que genera disminución de la perfusión placentaria y desarrollo de hipocalcemia, que desencadena un espasmo reflejo de la vena umbilical. Como consecuencia, los neonatos que sufrieron hipocapnia durante el parto pueden presentar una menor puntuación en la escala Apgar y aparición tardía de la respiración rítmica neonatal (164).

En pacientes sanos que están sujetos a hipocapnia durante la anestesia general, se ha descrito la presencia de alteraciones psicomotoras que pueden perdurar varios días y son especialmente pronunciadas en aquellos de edad avanzada. Además, también se ha descrito un peor pronóstico relacionado con la presencia de hipocapnia intraoperatoria.

Dony et al, realizan un estudio observacional retrospectivo incluyendo 5317 pacientes con un nivel de ASA (*American Society of Anesthesiologists*) entre I y V sometidos a anestesia general, en los que se evaluó la relación entre los valores de dióxido de carbono espiratorio intraoperatorio y la mortalidad a los 30 días. Los resultados mostraron que los pacientes con hipocapnia presentaron una mayor mortalidad que el resto de pacientes (2,4% frente a 0,9% con una OR 2,99 IC 95% 1,69-5,28) y una estancia hospitalaria más prolongada ( $14,1 \pm 9,4$  frente a  $13,1 \pm 8,9$  días;  $p < 0,001$ ) [168].

En el trastorno o ataque de pánico el papel exacto de la hipocapnia es poco conocido. En una proporción sustancial de pacientes, los síntomas observados durante los ataques (mareos, aturdimiento, confusión y síncope) son consistentes con la presencia de hipoxia cerebral inducida por hipocapnia. En estos pacientes la hipocapnia puede suponer un mayor riesgo para el desarrollo de otras enfermedades derivadas de la hipoperfusión tisular, como la angina cardiaca, el asma o el ictus (164).

### 1.13. ALTERACIÓN DEL DIÓXIDO DE CARBONO EN INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA

La disnea es considerada como el síntoma principal de los pacientes con ICA, la cual aparece como consecuencia del acúmulo de fluido extravascular a nivel del intersticio y alveolos pulmonares, condicionando una alteración del intercambio gaseoso y de la mecánica pulmonar (173). La repercusión a nivel de los gases sanguíneos en las formas más graves de esta enfermedad es la presencia de una disminución de la PaO<sub>2</sub>, es decir, hipoxemia arterial, y en muchos casos de alteración en la PaCO<sub>2</sub>. La desviación de los niveles de PaCO<sub>2</sub>, tanto la hiper como la hipocapnia, se han relacionado con un peor pronóstico en pacientes afectados de IRA de diferentes etiologías (164,168).

La prevalencia de estas alteraciones de la PaCO<sub>2</sub> en pacientes con ICA fue analizada por Konishi et al en una muestra de 193 pacientes con diferentes fenotipos de ICA ingresados un centro hospitalario (149). La presencia de hipercapnia (PaCO<sub>2</sub> > 45 mmHg), hipocapnia (PaCO<sub>2</sub> < 35 mmHg) y normocapnia (PaCO<sub>2</sub> entre 35 y 45

mmHg) fue observada en el 33,7%, 32,6% y 33,7% de los pacientes, respectivamente. En esta serie, aunque la hipercapnia fue un fuerte predictor independiente para necesidad de soporte ventilatorio, no se relacionó con un incremento de mortalidad hospitalaria.

La presencia de acidosis respiratoria es frecuente en los pacientes con ICA y necesidad de soporte ventilatorio, oscilando la prevalencia de hipercapnia entre el 20% y el 65% (82,174–185). Incluso en pacientes sin antecedentes de patología respiratoria crónica concomitante, el desarrollo de hipercapnia durante un episodio de edema agudo de pulmón puede afectar a la mitad de los pacientes (180), sin embargo, la prevalencia de hipercapnia puede variar entre los diferentes tipos de ICA. Miñana et al (60) en una serie de 588 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con descompensación aguda, donde se excluyeron a los pacientes que habían recibido oxigenoterapia antes de la realización de la gasometría arterial, únicamente el 9,2% de los pacientes presentó una PaCO<sub>2</sub> mayor de 50 mmHg. Los pacientes fueron seguidos una mediana de 23 meses y los resultados mostraron que la mortalidad no difiere entre pacientes con y sin hipercapnia. Mediante análisis multivariante, el nivel de PaCO<sub>2</sub> no se relacionaba con un peor pronóstico.

La hipercapnia puede estar relacionada con dos hechos. Por un lado, la frecuente presencia de una patología respiratoria crónica asociada a la patología cardíaca puede ocasionar hipercapnia debido al incremento de la carga del sistema respiratorio, la reducción de la fuerza muscular relacionada con la patología cardiopulmonar y la presencia de PEEP intrínseca (186). Además, la instauración rápida del edema alveolar puede producir una alteración profunda del intercambio gaseoso que condiciona la presencia de hipoxemia e hipercapnia (174). Cuando la insuficiencia cardíaca es aguda y grave, la afectación de la función cardíaca puede condicionar una disminución del gasto cardíaco, y consecuentemente, hipoperfusión tisular, generación de lactato y acidosis metabólica (2,187), explicando estos dos mecanismos implicados la elevada prevalencia de acidosis en el paciente con ICA grave. Aunque en un registro coreano de ICA la prevalencia de esta acidosis fue del 18,5% en la primera gasometría realizada en el hospital (183), en una muestra de pacientes con ICA que precisan tratamiento con CPAP (99) la presencia de acidosis fue del 77%. También, en un estudio en el que se evalúa la prevalencia de hipercapnia prehospitalaria en los pacientes con ICA, los resultados fueron del 57% (188).

El tratamiento previo con oxigenoterapia antes de la realización de la gasometría arterial y su efecto en el sistema respiratorio pueden jugar un papel en el desarrollo de hipercapnia (149).

Mucho menos analizada es la presencia de hipocapnia y su repercusión en el pronóstico de los pacientes con edema agudo de pulmón. Recientemente, Sato et al (189), realizan un estudio prospectivo en un hospital japonés en el que analizan pacientes ingresados en una UCI cardíaca entre los años 2007 a 2011. En el estudio fueron excluidos los pacientes con síndrome coronario agudo, los postoperatorios cardíacos, los pacientes con shock cardiogénico y aquellos que precisaron cualquier soporte ventilatorio, invasivo o no invasivo en el momento de realización de la punción arterial para el análisis de los gases sanguíneos. Se analizaron 435 pacientes divididos en dos grupos según el valor de la PaCO<sub>2</sub>, siendo el punto de corte de 31 mmHg. Los pacientes con una PaCO<sub>2</sub> < 31 mmHg (114 pacientes, 26,2% del total) presentaban una menor FEVI, mayor frecuencia cardíaca, menor tasa de filtración glomerular estimada, menor nivel de sodio en sangre y mayor nivel de potasio, proteína C reactiva y BNP en sangre. La PaO<sub>2</sub> no difirió de forma significativa entre los dos grupos. El 29,8% de los pacientes con PaCO<sub>2</sub> < 31 mmHg y el 23,7% de los que mostraban ≥ 31 mmHg precisaron soporte ventilatorio (invasivo o no invasivo). La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 1,8 años y durante el seguimiento fallecieron el 21,8% de los pacientes con PaCO<sub>2</sub> ≥ 31 mmHg y el 39,5% de los que presentaban PaCO<sub>2</sub> < 31 mmHg (p < 0,001). El análisis de riesgos proporcionales de Cox ajustado mostró que la HR para mortalidad en el seguimiento fue de 1,71 (IC-95% 1,05 a 2,79) para el grupo con menor nivel de PaCO<sub>2</sub>. Para los autores de este estudio, los hallazgos sugieren que un bajo nivel de PaCO<sub>2</sub> al ingreso del paciente con un episodio de ICA era un buen predictor de mortalidad a largo plazo.

La prevalencia de hipocapnia es también muy variable, oscilando entre el 16% y el 42.8% (138,163,182,190,191). La relación entre el nivel de PaCO<sub>2</sub> y un peor pronóstico, fracaso de la VNI o mortalidad hospitalaria, fue analizada inicialmente por Rusterholtz et al (192) en una serie de 26 pacientes con edema agudo de pulmón. Los pacientes con fracaso de la VNI presentaban un nivel medio de PaCO<sub>2</sub> de 32 mmHg, mientras que, la PaCO<sub>2</sub> media en los pacientes tratados con éxito era de 54 mmHg. En otra serie de 28 pacientes con edema agudo de pulmón tratados con VNI (191), los pacientes con fracaso de la terapia mostraban una PaCO<sub>2</sub> media de 27,8 mmHg, mientras que, fue de 47,5 mmHg en los que tuvieron éxito. Únicamente fueron

intubados cuatro pacientes, todos en el grupo con hipocapnia. En una gran serie de pacientes con edema agudo de pulmón que reciben CPAP en el “mundo real”, la presencia de PaCO<sub>2</sub> menor de 35 mmHg era un factor predictivo independiente para mortalidad hospitalaria (OR 4,86, IC 95% 1,49 a 15,87) [138].

#### 1.14. ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS QUE ANALIZAN EL PAPEL DE LA PaCO<sub>2</sub> EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA

La evidencia existente acerca de la implicación del nivel de PaCO<sub>2</sub>, tanto elevado como disminuido, en el pronóstico del paciente con ICA es controvertida. Múltiples estudios se han publicado intentando relacionar la presencia tanto de hipercapnia como de hipocapnia con el fracaso del soporte ventilatorio o la mortalidad, a corto y larzo plazo, en los pacientes con IRA de origen cardíaco. Entre estos estudios destacan:

- **Hoffman et al** (193) describen una de las primeras series de pacientes con EAPc tratados con VNI en modo presión de soporte. Realizaron un estudio prospectivo con el objetivo de valorar la posibilidad de utilizar VNI en lugar de intubación orotraqueal en los pacientes con EAPc. Se analizaron 29 pacientes con un pH basal medio de 7,22 y una PaCO<sub>2</sub> de 62 mmHg. Previo al inicio de la VNI, se realizó gasometría a 20 pacientes (69%), de los cuales 15 (75%) presentaban hipercapnia y cinco (25%) normocapnia. La duración media de la VNI fue de 6 horas y 9 minutos (rango entre media y 24 horas). Los resultados mostraron que la aplicación de VNI mediante mascarilla oronasal y en modo doble nivel de presión produce una mejoría en el intercambio gaseoso tras una hora de terapia. La terapia fracasó con necesidad de intubación orotraqueal en el 3,4% (n = 1) y la mortalidad de la muestra a los 30 días del inicio del tratamiento fue del 14% (n = 4). De los cuatro pacientes que fallecieron, tres (10%) eran del grupo hipercápnicico y uno (3,4%) del grupo normocápnicico.

- **Rusterholtz et al** (192) analizaron de forma prospectiva los efectos hemodinámicos, respiratorios y gasométricos del tratamiento con VNI en pacientes con EAPc. Como objetivo secundario también se estudiaron las causas de fracaso de la terapia y se consideró como criterio de fracaso la necesidad de intubar a los pacientes antes de las 48 h. Se incluyeron en el estudio 26 pacientes con EAPc tratados con VNI mediante mascarilla facial y presión de soporte, con una duración de la VNI de  $19 \pm 24$  h. Hubo 5 fracasos (21%) y 21 éxitos (79%) y, tanto en el grupo de éxito como en el de fracaso, los parámetros clínicos y gasométricos mejoraron en la primera hora de tratamiento. Al finalizar la terapia no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de éxito y fracaso para los parámetros clínicos iniciales ( $SpO_2$ , FR, frecuencia cardíaca, presión arterial media), aunque sí se observaron diferencias analíticas en la  $PaCO_2$  ( $54,2 \pm 15$  frente a  $32 \pm 2,1$  mmHg,  $p < 0,001$ ) y la creatina quinasa (CPK) ( $176 \pm 149$  frente a  $1282 \pm 2080$  UI/l,  $p < 0,05$ ). Esta diferencia en la CPK se relacionó con el número de pacientes que sufrieron un IAM (4 de 5 en el grupo de fracaso frente a 2 de 21 en el grupo de éxito,  $p < 0,05$ ). Todos los pacientes con IAM en el grupo de fracaso fallecieron. Los autores concluyen que los pacientes con IRA secundaria a EAPc podrían beneficiarse de VNI si son hipercápnicos, aunque debería evitarse en aquellos con IAM.
- **Valipour et al** (191) analizan de forma prospectiva 28 pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Coronarios con IRA secundaria a EAPc que recibieron VNI con doble nivel de presión. El objetivo fue investigar los efectos respiratorios, hemodinámicos y gasométricos de la VNI en estos pacientes e identificar los factores predictores de necesidad de intubación y mortalidad hospitalaria. La media de la  $PaCO_2$  en el momento del ingreso hospitalario era de  $44,7 \pm 18,5$  mm Hg. De los 28 pacientes analizados, 10 eran hipercápnicos (36%), 12 hipocápnicos (43%) y 6 normocápnicos (21%). La duración media de la VNI fue de 7,2 horas. Los resultados mostraron que el tratamiento con VNI mejoró la oxigenación arterial y disminuyó la frecuencia respiratoria, la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Cuatro pacientes (14%) precisaron intubación a pesar de VNI y ocho (28,5%) fallecieron durante la hospitalización. En pacientes con una  $PaCO_2 \leq 35$  mmHg al ingreso, la

mortalidad hospitalaria fue del 87%, mientras que, en aquellos con  $\text{PaCO}_2 > 35$  mmHg la mortalidad hospitalaria fue del 6% ( $p = 0,0002$ ).

- **Masip et al** (174) analizan una serie de pacientes con EAPc tratados con VNI con el objetivo de detectar los factores de riesgo de intubación. Se realizó un estudio observacional de cohortes en el que se incluyeron 110 pacientes ingresados de forma consecutiva por EAPc. De los pacientes analizados, 80 (72,7%) fueron tratados con oxigenoterapia convencional y 30 (27,3%) con VNI. Tratamiento de rescate con VNI se utilizó en 11 (13,7%) de los pacientes del grupo oxigenoterapia, y formaron parte del grupo VNI. La intubación fue necesaria en el 6% de los pacientes tratados con VNI y en el 26% de los tratados con oxigenoterapia. Mediante análisis multivariante, los factores predictores de intubación fueron acidosis respiratoria o metabólica con  $\text{pH} < 7,25$  (OR 15, IC-95% 1,5 – 149) y el IAM como desencadenante del EAPc (OR 10 IC-95% 1,4 - 70). La hipercapnia, FEVI menor del 30% y una presión arterial sistólica menor de 140 mmHg eran más frecuentes en el grupo de intubados, pero no alcanzaron significación estadística.
- **Consentini et al** (138) en estudio observacional y retrospectivo, analizan 454 pacientes ingresados de forma consecutiva en el área de urgencias por insuficiencia respiratoria aguda secundaria a EAPc tratada con CPAP. El objetivo fue identificar las características clínicas y de laboratorio asociadas con la mortalidad en pacientes con EAPc tratados con CPAP. Los pacientes se incluían en el estudio si presentaban al menos una de las siguientes condiciones: taquipnea mayor a 30 rpm, trabajo respiratorio considerado por el uso de musculatura respiratoria accesorio,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  o  $\text{pH} < 7,35$ . Se utilizó una presión positiva de 10 cmH<sub>2</sub>O y la interfaz empleada fue mascarilla facial o helmet. La edad media fue de 79,5 años y el nivel de gravedad inicial medido por la escala SAPS II fue de 42,3. La gasometría arterial al ingreso mostró acidosis respiratoria en el 31,5% de los pacientes ( $n = 143$ ) y metabólica en el 21,5% ( $n = 97$ ) y el 9,6% ( $n = 43$ ) se diagnosticó de IAM al ingreso. La mortalidad hospitalaria fue del 11,4% ( $n = 50$ ). Mediante análisis multivariante, los factores predictores de mortalidad fueron la edad avanzada, una presión arterial baja-normal (entre 90 y 140 mmHg),  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  mmHg,  $\text{PaCO}_2 <$

35 mmHg y anemia. Un año más tarde, el mismo grupo de trabajo realiza un segundo análisis sobre la misma población para evaluar la acidemia al ingreso como factor pronóstico en pacientes con EAPc tratados con CPAP (190). Los autores analizan 378 pacientes, de los cuales 290 (77%) presenta acidosis al ingreso. El 51% (n = 194) de origen respiratorio y el 25% (n = 96) de origen metabólico o mixto. Un total de 28 pacientes del grupo con acidosis (9,7%) y 8 (9,1%) del grupo control muestran fracaso clínico (p = 0,875). En el análisis multivariante ni la presencia de acidosis, ni su clasificación (metabólica, respiratoria o mixta) se relaciona con un peor pronóstico.

Posteriormente fue publicado un tercer trabajo realizado sobre la misma población (194). En él, los pacientes hipercápnicos fueron divididos en 3 grupos en función de los niveles séricos de bicarbonato: acidosis respiratoria aguda (pH < 7,35 con PaCO<sub>2</sub> > 45 mmHg y bicarbonato sérico entre 22 y 26 mEq/L), acidosis respiratoria crónica agudizada “definitiva” (pH < 7,35 con PaCO<sub>2</sub> > 45 mmHg y bicarbonato sérico > 30 mEq/L) y aquellos con acidosis respiratoria crónica agudizada “intermedia” (pH < 7,35 con PaCO<sub>2</sub> > 45 mmHg y bicarbonato sérico entre 26 y 30 mEq/L). En el grupo de acidosis respiratoria aguda se produjo un 11% de fracaso de la terapia con CPAP, con una necesidad de VNI en el 2,7% de los pacientes; en el segundo grupo la tasa de fracaso fue del 24% con una necesidad de VNI en el 18% de los pacientes, y en el tercer grupo no hubo ningún fracaso de la CPAP. No se encontraron diferencias significativas entre el tratamiento con CPAP frente a VNI. La mortalidad hospitalaria fue del 8,3%, 18% y 0%, respectivamente, y tampoco presentó diferencias significativas.

- **Contou et al** (180) realizaron un estudio de cohortes durante un periodo de tres años con el objetivo de evaluar los factores predictores de fallo de la VNI y necesidad de IOT en pacientes con EAPc grave. Se incluyeron 112 pacientes con EAPc tratados con VNI, 56 hipercápnicos y 56 no hipercápnicos. La presencia de hipercapnia no influyó en el pronóstico del paciente, ni en la tasa de intubación endotraqueal ni en la mortalidad en UCI. Sin embargo, la presencia de una hipercapnia grave (PaCO<sub>2</sub> > 60 mmHg) se asoció con una mayor duración de la ventilación no invasiva, pero sin incremento en la tasa de intubación.

- **Lazzeri et al** (179) realizaron un estudio observacional con el objetivo de evaluar si la acidosis al ingreso ( $\text{pH} < 7,35$ ) se asociaba con peor pronóstico en pacientes con EAPc tratados con VNI. Para ello, se recogieron los datos de 65 pacientes con EAPc tratados con VNI que ingresaron de forma consecutiva en una Unidad de Cuidados Intensivos Cardiacos. El 57% ( $n = 37$ ) de la muestra fueron hombres y entre las comorbilidades destacó EPOC en el 23% ( $n = 15$ ) y diabetes mellitus en el 28% ( $n = 18$ ). La FEVI media registrada fue del 38,8%. El nivel medio de APACHE II y SAPS II fue 18,2 y 40,7, respectivamente. El pH medio fue 7,35, la  $\text{PaCO}_2$  43,3 mmHg y la frecuencia respiratoria 28 rpm. Los pacientes con pH arterial menor de 7,35 fueron 28 (43,1%). La causa del EAP fue SCA en el 40% ( $n = 26$ ), de los cuales 10 (15%) fueron SCACEST y 16 (24%) SCASEST. En el resto de la muestra, 25 (38%) presentaban miocardiopatía dilatada y 14 (21,5%) valvulopatía. No se observaron diferencias entre la tasa de intubación entre pacientes acidóticos (28,6%) y los no acidóticos (32,4%), ni tampoco en la mortalidad en UCI siendo del 35% y 32%, respectivamente ( $p = 0,801$ ).
- **Aliberti et al** (190) realizan un estudio observacional retrospectivo multicéntrico para evaluar la acidemia al ingreso como factor pronóstico en pacientes con EAPc tratados con CPAP. El objetivo primario fue analizar el fracaso clínico, definido como cambio a ventilación con presión de soporte, cambio a intubación endotraqueal o mortalidad intrahospitalaria. Para ello, se analizan 378 pacientes ingresados en urgencias de manera consecutiva con diagnóstico de EAPc tratados con CPAP al ingreso. Se identificaron dos grupos de pacientes, pacientes con acidemia (77%;  $n = 290$ ) y aquellos con pH normal al ingreso o controles (23%;  $n = 88$ ). La terapia fracasó en 28 pacientes (9,7 %) en el grupo acidótico y ocho pacientes (9,1 %) entre los controles ( $p = 0,875$ ). Mediante análisis multivariante, ni la acidemia, ni el tipo de acidosis al ingreso afectaron el fracaso clínico después del ajuste por factores clínicos y de laboratorio.

- **Marjanovic et al** (195) realizan recientemente un estudio observacional prospectivo con el objetivo de evaluar la eficacia de la oxigenoterapia de alto flujo (OAF) con respecto a la VNI en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipercápnica por EAPc. Analizaron 27 sujetos con diagnóstico de EAPc hipercápnico que habían ingresado de forma consecutiva en el Servicio de Urgencias. Los sujetos recibieron OAF o VNI según la experiencia del médico responsable. El resultado primario fue el cambio en PaCO<sub>2</sub> tras una hora de tratamiento. Los resultados secundarios fueron el cambio en el pH, la frecuencia respiratoria y los signos del trabajo respiratorio. Los pacientes analizados presentaron una mediana de edad de 87 años y el 37% (n = 10) eran hombres. Doce (44%) recibieron OAF y 15 (56%) VNI. La mediana de los cambios en PaCO<sub>2</sub> desde el inicio hasta después de 1 h de tratamiento fue de siete mmHg para OAF y tres mmHg para VNI, sin diferencia entre grupos. El pH, la frecuencia respiratoria y los signos de trabajo respiratorio también mejoraron después del tratamiento, aunque tampoco se observaron diferencias entre OAF y VNI.
- **Sforza et al** (196) presentaron recientemente un estudio con el objetivo de evaluar la eficacia de la CPAP en el tratamiento del EAPc hipercápnico. Los criterios de valoración principales fueron la resolución de la dificultad respiratoria, la reducción de la pCO<sub>2</sub>, la mejora del pH, la normalización de las cifras de lactato y la no necesidad de ventilación no invasiva o intubación endotraqueal. Se incluyeron nueve pacientes ingresados en urgencias con diagnóstico de EAPc con pCO<sub>2</sub> > 50 mmHg y niveles de bicarbonato < 30 mEq/L. Todos los pacientes recibieron tratamiento médico con furosemida, nitratos y terapia de CPAP con casco o *helmet*. El 78% (n = 9) fueron mujeres y siete (78%) fueron diagnosticados de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, mientras que dos (17%) tenían insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. Tres (33%) tenían fibrilación auricular. Todos los pacientes mostraron resolución de la dificultad respiratoria y normalización del nivel de lactato (media de 3,59 mmol/L al ingreso frente a 1,65 a los 60 minutos), pudiendo realizar en todos los casos el cambio a máscara venturi, sin necesidad de iniciar VNI con presión de soporte o ventilación mecánica. Los

análisis seriados de gases sanguíneos mostraron una mejoría progresiva de la oxigenación (saturación de oxígeno inicial del 86% de media frente al 98% y 97% a los 30 y 60 minutos), reducción de los niveles de CO<sub>2</sub> (media de 65,2, 52,2 y 46,1 mmHg, respectivamente en el tiempo 0, 30 y 60 min) y mejora del pH (media de 7,19, 7,28 y 7,36 respectivamente a los 0, 30 y 60 minutos).



## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **2.1 HIPÓTESIS**

Las alteraciones de la presión arterial de dióxido de carbono, medida en la gasometría arterial al inicio del tratamiento con ventilación mecánica no invasiva, pueden influir en el pronóstico de los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a insuficiencia cardíaca que precisan este soporte ventilatorio.

Aunque tradicionalmente se ha relacionado un peor pronóstico con el paciente que presenta hipercapnia, nuestra hipótesis de trabajo apunta a una relación entre la presencia de hipocapnia y una mayor mortalidad.

## 2.2 OBJETIVOS

### **Objetivo Principal:**

- Analizar si la presencia de una alteración en la presión arterial de anhídrido carbónico previa al inicio de tratamiento con ventilación no invasiva se relaciona con el fracaso del tratamiento ventilatorio en los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda.

### **Objetivos secundarios:**

- Establecer la prevalencia de hipercapnia, normocapnia e hipocapnia previa al inicio de la VNI en el paciente con insuficiencia cardíaca aguda.
- Determinar las diferencias sociodemográficas y clínicas entre los pacientes con ICA según el nivel de PaCO<sub>2</sub> al inicio de la VNI.
- Estudiar las variables relacionadas con el fracaso de la VNI en el paciente con insuficiencia cardíaca aguda.
- Relacionar los trastornos de la presión arterial de anhídrido carbónico con el desarrollo de complicaciones relacionadas con la ventilación no invasiva.
- Conocer la relación entre los niveles de anhídrido carbónico al inicio del soporte ventilatorio y el pronóstico de los pacientes en una muestra de los pacientes apareada mediante análisis de propensión, para ajustar los factores de confusión.



### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

## 3. MATERIAL Y MÉTODOS

### 3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

**Tipo de estudio.** Estudio observacional y retrospectivo sobre una base de datos prospectiva. Estudio de cohortes realizando seguimiento hasta un año después del alta de UCI.

**Periodo de Reclutamiento.** Entre el 1 de enero de 1997 y 31 de diciembre del 2020.

**Lugar y Ámbito.** La recogida de la muestra se ha realizado en Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario José María Morales Meseguer de Murcia. La UCI de este centro hospitalario de ámbito público atiende a pacientes con patología médico-quirúrgica, con capacidad de 18 camas.

**Selección de pacientes.** De forma consecutiva fueron seleccionados todos los pacientes que precisaron ingreso en UCI e inicio de tratamiento con ventilación no invasiva por presentar insuficiencia respiratoria aguda debido a edema agudo de pulmón.

**Criterios de Inclusión.** Se incluyeron todos los pacientes que precisaron ventilación no invasiva en UCI (en cualquiera de sus modos) por presentar insuficiencia respiratoria aguda y edema agudo de pulmón. Los pacientes podían ingresar por este motivo o desarrollar el cuadro durante un ingreso en UCI motivado por otra enfermedad. La presencia de fracaso respiratorio grave se acompañó de disnea en la mayoría de ocasiones y fue definida por la presencia de:

- Frecuencia respiratoria mayor de 30 rpm y/o uso de la musculatura respiratoria accesoria (respiración abdominal paradójica, esternocleidomastoideo o intercostales).
- Alteraciones gasométricas:  $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$  con  $\text{pH} < 7,35$  o índice  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250 \text{ mmHg}$

**Criterios de exclusión.** Cualquiera de las siguientes condiciones contraindicó el empleo de VNI:

- Parada cardiorrespiratoria o presencia de respiración agónica.
- Hemorragia digestiva alta activa.
- Alteraciones de la vía aérea superior como obstrucciones o cirugía reciente.
- Cirugía facial reciente o deformidad facial importante.
- Deterioro hemodinámico con necesidades elevadas de drogas vasoactivas.
- Deterioro del nivel de consciencia de causa diferente al fallo respiratorio (farmacológico, neurológico o metabólico). Estos pacientes fueron diagnosticados mediante historia clínica y las pruebas complementarias pertinentes y precisaron intubación orotraqueal.
- Fallo cardíaco con IRA postextubación. Se excluyeron los pacientes que desarrollaron insuficiencia cardíaca en las primeras horas tras la extubación.

No fueron excluidos los pacientes con las siguientes condiciones:

- Puntuación menor de 8 puntos en la Escala de Coma de Glasgow si la causa es encefalopatía hipóxico-hipercápnic.
- Secreciones respiratorias abundantes siempre que pudieran ser manejadas por el paciente y el equipo de enfermería.

**Ventilador, modo ventilatorio e interfaz.** La elección del respirador, interfaz, modo ventilatorio y los niveles de presión aplicados fueron escogidos por el facultativo responsable en función de criterios clínicos, disponibilidad y protocolos vigentes. Se utilizaron ventiladores específicos para VNI. Los equipos disponibles en la unidad 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)

Inicialmente se seleccionó en todos los pacientes el modo ventilatorio de doble nivel de presión, y solo aquellos que presentaron intolerancia en los primeros minutos de terapia recibieron de entrada CPAP. Las presiones se seleccionaron en función del

nivel de gravedad, la respuesta a la terapia y la tolerancia, siendo un proceso dinámico durante el tratamiento. La interfaz fue elegida en función de la fisionomía del paciente, las características clínicas y la tolerancia a la misma, escogiendo siempre modelos con cobertura oronasal para garantizar el mantenimiento de los niveles de presión. En determinados casos fue necesario sustituir el tipo de mascarilla por problemas de tolerancia o complicaciones como las lesiones cutáneas.

Se intentó mantener un nivel de fugas inferior a 60 litros por minuto, aunque en determinados pacientes se toleraron fugas mayores, siempre que presentasen una respuesta clínica adecuada y tras haber optimizado la adaptación al respirador. Al permitir este nivel más elevado de fugas se evitó ajustar al máximo la interfaz y favorecer la tolerabilidad de la terapia. Para minimizar la aparición de lesiones cutáneas se colocaron en todos los pacientes apósitos coloides sobre las zonas de mayor presión.

**Protocolo de VNI.** Durante los años de estudio el protocolo de VNI no ha sufrido grandes modificaciones, aunque sí ha sido revisado y editado periódicamente. La terapia se inició en todos los pacientes que cumplían los criterios previamente establecidos. En primer lugar, había que colocar al paciente a 45°, semisentado y monitorizar las constantes vitales (frecuencia cardíaca y respiratoria, pulsioximetría, presión arterial, diuresis y temperatura). Hasta el año 2001 estaba indicada la colocación de una sonda nasogástrica, en pacientes con deterioro de consciencia, para evitar los vómitos y la distensión abdominal, pero en los años posteriores se suspendió esta práctica ya que la incidencia de vómitos era muy baja y la sonda aumentaba las fugas y resultaba incómoda para el paciente. Siempre que la situación clínica lo permitiese se explicaba previamente y de forma breve en qué consistía la terapia y las posibles complicaciones e inconvenientes del tratamiento, además se establecía un plan alternativo en caso de fracaso. La decisión de no intubación se estableció de manera individualizada, teniendo en cuenta las patologías previas del enfermo, sus características clínicas, el pronóstico, el nivel de dependencia previo al ingreso y la opinión del paciente y sus familiares más cercanos. En la elección de la modalidad, programación e interfaz se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos clínicos:

- Fisionomía del paciente.
- Causa y gravedad del cuadro clínico.
- Tolerabilidad a la interfaz y el modo ventilatorio.
- Criterio del facultativo responsable.

La mascarilla elegida se aplicaba de forma manual antes de iniciar la ventilación, para reducir el estrés y familiarizar al paciente. Posteriormente, se ponía en marcha el ventilador manteniendo la compresión manual unos minutos y después se realizaba la fijación con el arnés. Se intentaron evitar presiones elevadas en la fijación, ya que resultaban incómodas para el paciente y aumentaban la frecuencia de lesiones cutáneas. Todas las mascarillas empleadas presentaban válvula antiasfixia y además, se explicaba al paciente como podía quitársela de forma urgente. La terapia se inició con doble nivel de presión, en modo espontáneo y con una frecuencia respiratoria de rescate de 12 rpm. La presión positiva espiratoria en la vía aérea (EPAP) se inició en 5 cmH<sub>2</sub>O, elevándose en las siguientes horas si era preciso para mejorar la hipoxemia o contrarrestar el nivel de PEEP intrínseca. La presión positiva inspiratoria en la vía aérea (IPAP) inicial fue de 12-15 cmH<sub>2</sub>O, y se fue elevando de 2 a 3 cmH<sub>2</sub>O cada 2-4 horas hasta alcanzar un volumen de al menos 4 ml/kg de peso ideal o un pH por encima de 7,30, siendo 30 cmH<sub>2</sub>O el límite máximo de IPAP. Para alcanzar el nivel de presión inspiratoria lo más rápido posible, la rampa inspiratoria (rise time) se seleccionaba en la posición más elevada. La relación entre el tiempo inspiratorio y espiratorio se establecía como 1:2, para que en caso de que la ventilación entrase en modo timed la espiración durase el doble que la inspiración. El oxígeno administrado fue el mínimo necesario para mantener saturación entre 92-98% o en el caso de los pacientes con enfermedad respiratoria crónica entre el 88-92%. Se realizaron gasometrías arteriales en todos los pacientes antes de iniciar la terapia, tras una hora del inicio y después cada 12 horas o si presentaban deterioro clínico o cambios en la ventilación. Se utilizó el sistema de válvula exhalatoria tipo "plateau" (Respironics™, Inc, Murrysville) colocada entre la tubuladura y la mascarilla en los enfermos que presentaron cifras elevadas de PaCO<sub>2</sub> y síntomas de deterioro neurológico.

Durante las primeras horas la terapia se realizó de manera continua, evitando interrupciones especialmente en aquellos pacientes con hipoxemia grave (FiO<sub>2</sub> mayor de 0,5 para mantener saturación por encima del 92% por pulsioximetría) o con

deterioro del nivel de consciencia por hipercapnia, en los que se mantuvo la ventilación al menos hasta que presentaron una puntuación de 15 en la escala de coma de Glasgow. El destete del ventilador se iniciaba cuando la frecuencia respiratoria estaba por debajo de 25 rpm, presentando los pacientes un nivel de oxigenación adecuado (saturación mayor del 95% con  $\text{FiO}_2$  menor de 0,4) sin necesidad de emplear la musculatura accesoria. Para realizar la desconexión se redujeron progresivamente los niveles de IPAP y EPAP 3 y 2  $\text{cmH}_2\text{O}$ , respectivamente, cada una o dos horas, hasta alcanzar niveles de 12  $\text{cmH}_2\text{O}$  de IPAP y 5  $\text{cmH}_2\text{O}$  de EPAP y en ese momento se suspendía la terapia, excepto en los pacientes con mejoría muy evidente, en los que se pudo suspender el tratamiento directamente. Una vez desconectado del ventilador el paciente recibía oxigenoterapia a la misma concentración mediante dispositivos de bajo flujo, siempre con una monitorización estrecha. La modalidad de CPAP se utilizó en aquellos pacientes con mala tolerancia al doble nivel de presión por el flujo aéreo excesivo. En este caso se inició la VNI con una CPAP de 5  $\text{cmH}_2\text{O}$  y se fue aumentando progresivamente hasta un nivel de 7-10  $\text{cmH}_2\text{O}$ , siendo el máximo de 15  $\text{cmH}_2\text{O}$ . El nivel se estableció en base a la tolerabilidad del paciente y el grado de hipoxemia, siendo un proceso dinámico, procediéndose posteriormente al destete de forma similar a los pacientes con doble nivel de presión. En determinados casos en los que la frecuencia respiratoria aumentó entre 25-30 rpm se inició tratamiento con cánulas nasales de alto flujo y humidificación activa. Si tras la desconexión aparecían de nuevo los signos de insuficiencia respiratoria descritos previamente, se reiniciaba la VNI y se procedía a un destete más lento, alternando periodos de respiración espontánea con terapia ventilatoria que se priorizaba durante las horas de descanso nocturno, hasta que el paciente mantenía una respiración efectiva o precisaba intubación orotraqueal por fracaso de la terapia. Cuando el paciente presentaba desadaptación por nerviosismo o agitación se realizaba un manejo secuencial. Se iniciaba un manejo no farmacológico por parte del facultativo y la enfermera, ajustando la posición de la interfaz o sustituyéndola si era necesario por otro modelo, modificando también los niveles de presión de manera que el paciente estuviese lo más confortable posible. Si persistía la intolerancia se iniciaba tratamiento farmacológico sedoanalgésico. La morfina se utilizó de forma sistemática en el tratamiento del edema agudo de pulmón durante el periodo de estudio hasta el año 2019, posteriormente se utilizó mas el fentinailo. Para mejorar la tolerabilidad se emplearon dosis adicionales de morfina y fentanilo y

también sedantes como propofol y midazolam a la mínima dosis que permitiese la adaptación al ventilador y siempre con monitorización estrecha.

**Fracaso de la VNI.** Se procedió a la intubación orotraqueal y conexión ventilación mecánica en aquellos pacientes en los que no se observó una respuesta clínica adecuada al tratamiento con VNI, siempre que no presentasen orden de no intubación. Los escenarios clínicos más habituales fueron los siguientes:

- Empeoramiento clínico inicial grave, con riesgo de parada cardiorrespiratoria.
- Deterioro hemodinámico con necesidades de dosis altas de drogas vasoactivas (noradrenalina > 0,5 microgramos/kilogramo/minuto).
- Arritmias ventriculares malignas durante la ventilación.
- Taquipnea mantenida > 40 rpm tras optimizar la adaptación al ventilador y no respuesta a dosis repetidas de opiáceos.
- Empeoramiento gasométrico en las primeras 4 horas, con aumento de la PaCO<sub>2</sub>, descenso del pH > 0,05 o descenso de la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> mayor de 30 puntos.
- Ausencia de mejoría neurológica (al menos 2 puntos en la ECG) en las primeras 2 horas de la terapia con VNI.
- Aparición de coma de origen no respiratorio.
- Incapacidad para manejar las secreciones bronquiales a pesar del cuidado de enfermería.
- Intolerancia a la ventilación a pesar de adaptar la interfaz de la manera más confortable posible y utilizar medicación sedoanalgésica a dosis bajas.
- Necesidad de cirugía urgente, técnicas diagnósticas o terapéuticas en las que no se pueda garantizar mantener con seguridad el tratamiento con VNI o traslado a otro hospital.

La intubación orotraqueal se realizó mediante tubos convencionales y los respiradores empleados se escogieron entre los disponibles en la unidad. La modalidad ventilatoria inicial fue asistida/controlada y se mantuvo hasta la mejoría clínica del paciente, utilizando después los criterios estándar para proceder al destete:

- Resolución de la enfermedad que motivó la insuficiencia respiratoria.
- Estabilidad hemodinámica y normotermia.
- Hemoglobina > 80 gramos por litro.

- Oxigenación adecuada mantenida con necesidades de  $FiO_2 < 0.4$  y presión positiva al final de la espiración (PEEP)  $< 5$ .
- Nivel de consciencia adecuado con respiración efectiva.
- Fuerza suficiente para manejar las secreciones y mantener el aislamiento de la vía aérea.

En los pacientes en los que se cumplían todas las condiciones anteriores se realizaba una prueba de respiración espontánea aplicando oxígeno a través de un tubo en T o con una presión de soporte de  $5 \text{ cmH}_2\text{O}$ , vigilando estrechamente la aparición de síntomas de intolerancia:

- Taquipnea  $> 35 \text{ rpm}$  o uso de la musculatura respiratoria accesoria.
- Taquicardia  $> 140 \text{ lpm}$  o bradicardia  $< 40 \text{ lpm}$ .
- Presión arterial sistólica  $< 80 \text{ mmg}$  o  $> 120 \text{ mmg}$ .
- Necesidades de  $FiO_2 > 0,4$  para mantener una saturación  $> 90\%$  por pulsioximetría.
- Agitación psicomotriz o disminución del nivel de consciencia.

Si el paciente no presentaba ninguno de los signos anteriores en un máximo de 2 horas se procedía a la extubación y administración de oxígeno a través de sistemas convencionales, generalmente a través de mascarilla. En caso de presentar alguna de las alteraciones anteriores se reiniciaba la VM realizando posteriormente pruebas diarias hasta conseguir una extubación en condiciones adecuadas. En determinados casos en los que el paciente presentaba más de tres intentos fallidos de extubación, y siempre en consenso con los facultativos de la unidad, se procedía a la extubación con ayuda de VNI.

**Tratamiento farmacológico.** Todos los pacientes ingresados en la unidad recibieron tratamiento profiláctico de la enfermedad tromboembólica venosa y las úlceras gastrointestinales de estrés mediante enoxaparina, inhibidores de la bomba de protones o ranitidina (durante los años 1997 a 2000), siempre que no presentasen contraindicaciones. También se trataron las distintas enfermedades concomitantes y la insuficiencia cardíaca aguda, para la que se utilizó el siguiente tratamiento farmacológico de forma sistemática:

- Opiáceos. Cloruro mórfico en bolo inicial de 3 miligramos intravenosos. Si persistía disnea intensa se repetía la dosis cada 10 minutos hasta la desaparición de los síntomas. Durante los dos últimos años del estudio, se utilizó dosis intravenosas de 50 microgramos de fentanilo.
- Furosemida en bolo inicial de 20 a 40 miligramos intravenosos seguidos de una perfusión de 5-10 miligramos por hora.
- Nitroglicerina intravenosa si la presión arterial sistólica era superior a 110 mmHg. La dosis inicial era de 10 microgramos/kilogramo/minuto y se aumentaba progresivamente hasta conseguir presión arterial adecuada. Cuando el paciente permanecía hipertenso a pesar de dosis elevadas de nitroglicerina se iniciaba nitropusiato sódico en perfusión continua.
- Noradrenalina a dosis iniciales de 0,1-0,2 microgramos/kilogramo/minuto si el paciente desarrollaba hipotensión, signos clínicos o analíticos de hipoperfusión durante la VNI. Las dosis se elevaban progresivamente hasta alcanzar una respuesta clínica adecuada.
- Dobutamina en perfusión continua (5 microgramos/kilo/minuto) o levosimendán (0,5 microgramos/kilo/minuto) en los pacientes con bajo gasto cardiaco sin signos de hipoperfusión.
- El tratamiento de la cardiopatía isquémica aguda se realizó en función de las guías clínicas vigentes. Los pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST recibieron fibrinólisis intravenosa como tratamiento de reperfusión hasta el año 2000. A partir de entonces se estableció la disponibilidad de angioplastia primaria las 24 horas del día, los 7 días de la semana, por lo que en los siguientes años de estudio fue el principal método de revascularización.

Una vez estabilizado el cuadro de ICA, las variaciones en el tratamiento se realizaron de forma dinámica de acuerdo a la evolución clínica y analítica de los pacientes y siguiendo las últimas actualizaciones de las guías clínicas. A todos los pacientes se le realizó una analítica general al ingreso solicitando hemograma, coagulación y perfil bioquímico con glucemia, iones, función renal y hepática además de los marcadores de daño miocárdico. El grado de lesión miocárdica se analizó

durante los primeros años de estudio con los niveles de CPK-Mb y posteriormente con determinaciones de Troponina I seriada. También se utilizó en los últimos años el NT-ProBNP como marcador de insuficiencia cardiaca. En todos los pacientes se realizaba un control gasométrico inicial que se repetía tras una hora de terapia ventilatoria y de forma periódica en las siguientes horas, con una frecuencia determinada por el nivel de gravedad del paciente y el criterio del facultativo responsable, solicitando controles siempre que aparecía deterioro respiratorio, hemodinámico o neurológico. La perfusión tisular también era valorada en los controles gasométricos con los niveles de bicarbonato y lactato. Todos los pacientes recibieron una valoración de la función cardiaca mediante ecocardiografía realizada a pie de cama al ingreso que se repetía tras el alta por un cardiólogo.

**Efectividad de la VNI.** La terapia con VNI se consideró exitosa en aquellos pacientes que evitaron la intubación orotraqueal y fueron dados de alta a planta de hospitalización vivos, conscientes, con normalización de la función neurológica y sin precisar VNI durante al menos 24 horas.

Se consideró como resultado de supervivencia el ser dado de alta vivo a domicilio y la supervivencia al año de evolución. Para conocer la supervivencia al año se realizó llamada al teléfono particular del paciente durante los primeros años de estudio y posteriormente se utilizaron los sistemas informáticos para conocer el estado del paciente (Selene y Ágora, disponibles en el Servicio Murciano de Salud).

Se consideró intolerancia a la VNI en aquellos pacientes que mostraron negativa al tratamiento, incapacidad para cooperar o intención de retirarse la mascarilla por la incomodidad generada por la presión de aire.

**Definición de Infarto Agudo de Miocardio.** El diagnóstico del infarto agudo de miocardio se estableció en base a la clínica, las alteraciones electrocardiográficas y el incremento en la analítica de marcadores de daño miocárdico. Al inicio del estudio se tomaron como referencia las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, utilizando como marcador la CPK-Mb. A partir del año 2000 fueron presentándose las guías con las diferentes definiciones de IAM, que se revisaron posteriormente en 2004 y 2012. Estas definiciones han sido las que se han utilizado como referencia en el estudio para la clasificación de los pacientes con y sin IAM.

Se consideró enfermedad coronaria en aquellos pacientes con síntomas de angina inestable o IAM de acuerdo con las definiciones publicadas en las últimas guías vigentes o en quienes presentaban historia de infarto antiguo. Para conocer la presencia de infarto previo se utilizaron los datos de la historia clínica, la presencia de alteraciones compatibles en ECG, la valoración de defectos de contractilidad en pruebas de imagen y las coronariografías previas compatibles. En el grupo de pacientes sin enfermedad coronaria se consideró la presencia de otras enfermedades cardíacas como la miocardiopatía dilatada o hipertrófica, la presencia de arritmias cardíacas y la valvulopatía moderada o severa.

**VARIABLES ESTUDIADAS.** La recogida de los datos se realizó de forma prospectiva desde el inicio de la VNI en la unidad. Tras la introducción de las variables referidas a un paciente se eliminó cualquier referencia que permitiese su identificación, permaneciendo anonimizada la base de datos durante su análisis. Se registraron variables demográficas, clínicas, analíticas y parámetros del respirador relacionados con el proceso a estudio. Las principales variables clínicas (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial sistólica y diastólica, temperatura corporal, saturación de oxígeno medida por pulsioximetría, diuresis y nivel de consciencia según la escala de coma de Glasgow) se recogieron de forma horaria. En cuanto al respirador se registró la duración de la terapia, los principales parámetros (modo ventilatorio, IPAP, EPAP y nivel de fugas) y la presencia de complicaciones derivadas como lesión cutánea, distensión gástrica, vómitos, broncoaspiración e intolerancia. Se realizó radiografía de tórax al ingreso en la unidad y posteriormente de forma periódica cada 24-48 horas o siempre que el paciente presentase deterioro clínico de probable origen respiratorio.

Se utilizaron las escalas SAPS II (Simplified Acute Physiology Score), APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) y el índice SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) para valorar la presencia de fallo orgánico y el nivel de gravedad. Para conocer la puntuación del SAPS II y el APACHE II se utilizaron los peores resultados obtenidos en las primeras 24 horas de ingreso en la unidad, mientras que la puntuación del índice SOFA se evaluó con los peores resultados medidos durante toda la estancia en UCI.

Se registró la estancia hospitalaria y en UCI, así como la supervivencia al alta de UCI, al alta del hospital y al año del ingreso. Algunas variables han tenido que ser revisadas

para adaptarlas a los estándares actuales, sobre todo aquellas en relación con la definición del infarto de miocardio.

### 3.2 DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES ESTUDIADAS.

- **Fecha Ingreso.** Variable en formato fecha. Se determinan las fechas de ingreso en hospital e ingreso en UCI. Esta variable se recodifica en dos.

- **Mes de ingreso.** Variable categórica politómica. Definida como el mes de ingreso.
- **Año de ingreso.** Variable categórica politómica. Definida como el año de ingreso.
- **intervalo de años:** Variable categórica policotómica. Definida como el intervalo de años en el que ingresa el paciente, divididos en tres, 1997-2004, 2005-2012, 2013-2020.

- **Edad.** Variable cuantitativa continua. Definida como la edad en años de los pacientes.

- **Género.** Variable categórica dicotómica. Definida por la condición femenina o masculina de los pacientes.

- **Índice de masa corporal (IMC).** Variable cuantitativa continua. Definida como el peso del paciente dividido por la talla ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). De esta variable se recodifica otra:

- **Obesidad.** Variable categórica dicotómica. Definida como un IMC igual o mayor de  $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ .

- **SAPS II.** Variable cuantitativa discreta. A través del cálculo de una escala permite determinar el nivel de gravedad del paciente durante las primeras 24 horas de ingreso en UCI.

- **APACHE II.** Variable cuantitativa discreta. A través del cálculo de una escala permite determinar el nivel de gravedad del paciente durante las primeras 24 horas de ingreso en UCI.

- **Diabetes Mellitus.** Variable categórica dicotómica. Definida por la presencia de diabetes mellitus diagnosticada previamente.

- **Hipercolesterolemia.** Variable categórica dicotómica. Definida por la presencia de hipercolesterolemia diagnosticada previamente.
- **Hipertensión arterial.** Variable categórica dicotómica. Definida por la presencia de hipertensión arterial diagnosticada previamente.
- **Fumador.** Variable categórica dicotómica. Definida por el consumo activo de tabaco en los 12 meses previos al ingreso en UCI.
- **Exfumador.** Variable categórica dicotómica. Definida por el abandono del hábito tabáquico en un tiempo superior a 12 meses.
- **EPOC.** Variable categórica dicotómica. Definida como la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica diagnosticada previamente de acuerdo con las definiciones publicadas por la Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio.
- **Enfermedad renal crónica.** Variable categórica dicotómica. Definida por la presencia en los meses previos al ingreso de un filtrado glomerular renal (FGR) calculado menor de 50 ml/min/m<sup>2</sup> o cifras de creatinina elevadas.
- **Cirrosis hepática.** Variable categórica dicotómica. Definida por la presencia de cirrosis hepática diagnosticada previamente.
- **Fibrilación auricular.** Variable categórica dicotómica. Definida por alteraciones del ritmo cardiaco por la presencia de fibrilación auricular diagnosticada previamente.
- **Antecedentes de cardiopatía isquémica.** Variable categórica dicotómica. Definida por el diagnóstico previo de angina, infarto de miocardio o lesiones coronarias en coronariografías previas.
- **Revascularización coronaria previa.** Variable categórica dicotómica. Definida por la existencia de procedimientos previos de revascularización mediante técnica percutánea o quirúrgica.
- **Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica.** Variable categórica dicotómica. Definida por la existencia de familiares de primer orden diagnosticados de cardiopatía isquémica antes de los 55 años en el caso de los varones o de los 60 años en las mujeres.

- **Inmunosupresión.** Variable categórica dicotómica. Definida por la existencia de una capacidad de respuesta disminuida a la infección, ocasionada por un déficit inmunológico. Se considera inmunosupresión el tratamiento con radioterapia, uso de quimioterapia, corticoides administrados durante un largo periodo, enfermedades hematológicas malignas, neoplasias de órgano sólido y los inmunomoduladores. En esta variable no se considera el diagnóstico previo de VIH o síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida.
- **SIDA.** Variable categórica dicotómica. Definida por el diagnóstico previo al ingreso de síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida.
- **Cáncer.** Variable categórica politómica. Definida por la presencia de neoplasia de órgano sólido o enfermedad hematológica maligna (síndrome mielodisplásico, mieloma múltiple, leucemia o linfoma) no curado.
- **Tratamiento cardiológico previo.** Variable categórica dicotómica. Definida por la toma de fármacos con efecto cardiológico previo al ingreso. Se han considerado los siguientes: Ácido acetilsalicílico y otros antiagregantes plaquetarios, antagonistas de la enzima convertidora de angiotensina II (IECA), antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II), betabloqueantes orales, furosemida, nitratos orales o transdérmicos, digoxina, calcioantagonistas, anticoagulantes orales y diuréticos ahorradores de potasio.
- **Índice de comorbilidad de Charlson.** Variable cuantitativa discreta. Se calcula el índice clásico.
- **Procedencia del paciente.** Variable categórica dicotómica. Definida por la ubicación de la paciente previa a su ingreso en UCI, siendo las posibilidades urgencias o planta de hospitalización.
- **Días ingreso previo.** Variable cuantitativa continua. Definida como los días de estancia en el hospital previos a su ingreso en UCI.
- **Orden de no intubación.** Variable categórica dicotómica. Definida por la existencia de orden de no intubación al inicio de la terapia con VNI.

- **Justificación de la orden de no intubación.** Variable categórica politómica. Las causas que justifican la orden de no intubación podían ser las siguientes: neoplasia e órgano sólido diseminada, enfermedad hematológica maligna, insuficiencia cardiaca congestiva con limitación de la actividad diaria, enfermedad respiratoria crónica con limitación de la actividad diaria, cirrosis evolucionada, enfermedad neurológica crónica discapacitante, enfermedad o discapacidad muscular grave, edad avanzada con discapacidad general previa y voluntad del paciente o sus familiares.
- **Nivel de dependencia.** Variable cuantitativa discreta. Analiza las capacidades para comer, vestirse y asearse de forma independiente. Se considera un punto por cada una de las actividades en las que presenta dependencia, siendo la máxima puntuación 3 en los pacientes dependientes para todo y 0 en aquellos independientes.
- **Shock durante la VNI.** Variable categórica dicotómica. Definida por la existencia de hipotensión con necesidad de tratamiento vasoactivo tras el inicio de la terapia con VNI.
- **Tipo de insuficiencia cardiaca aguda (ICA).** Variable categórica dicotómica. En función de los antecedentes y el desencadenante del fallo cardiaco se clasifican los pacientes según dos tipos de ICA. Se considera ICA “de novo” cuando el episodio aparece en un paciente que no presentaba insuficiencia cardiaca previa, e insuficiencia cardiaca crónica agudizada (ICCa) cuando el episodio aparece en un paciente con antecedentes de insuficiencia cardiaca crónica.
- **ICA desencadenada por Síndrome Coronario Agudo - Infarto Agudo de Miocardio (SCA-IAM).** Variable categórica dicotómica. Se considera cuando la presencia de SCA-IAM provoca el cuadro de ICA.
- **ICA desencadenada por HTA.** Variable categórica dicotómica. Se considera cuando la presencia de cifras de tensión arterial sistólica por encima de 180 mmHg provoca el cuadro de ICA.
- **ICA desencadenada por taquiarritmia.** Variable categórica dicotómica. Se considera cuando la presencia de taquiarritmia (ritmo cardiaco mayor de 100 latidos por minuto) provoca el cuadro de ICA.

- **ICA desencadenada por bradiarritmia.** Variable categórica dicotómica. Se considera cuando la presencia de bradiarritmia (ritmo cardiaco menor de 60 latidos por minuto) provoca el cuadro de ICA.
- **ICA desencadenada por infección.** Variable categórica dicotómica. Se considera cuando la presencia de un cuadro infeccioso de cualquier localización provoca el cuadro de ICA.
- **ICA con desencadenante desconocido.** Variable categórica dicotómica. Se considera cuando no se conoce la causa del cuadro de ICA.
- **Localización del infarto agudo de miocardio (IAM).** Variable categórica politómica. Definida como la localización del infarto establecida mediante electrocardiograma, ecocardiograma o ventriculografía. Según esta localización puede ser anterior, inferior o indeterminado.
- **Tipo de SCA.** Variable categórica politómica. Se define en función del ascenso o descenso del segmento ST en el electrocardiograma. Según esta alteración se considera ST elevado, ST no elevado o indeterminado.
- **Reperusión primaria.** Variable categórica dicotómica. Definida por la presencia de tratamiento de revascularización inmediata tras el diagnóstico, en un paciente con SCACEST.
- **Tipo de revascularización primaria.** Variable categórica dicotómica. Se define en función del tratamiento de revascularización, pudiendo ser mediante fibrinólisis o intervencionismo coronario.
- **Coronariografía.** Variable categórica dicotómica. Definida por la realización de un estudio coronariográfico durante la estancia hospitalaria.
- **Vasos afectados en coronariografía.** Variable categórica dicotómica. Definida por una afectación mayor del 50% del tronco común izquierdo o mayor del 70% del resto de arterias coronarias epicárdicas. Se establece una variable individual para cada una de las arterias: arteria coronaria derecha, arteria descendente anterior, arteria circunfleja y tronco común izquierdo.

- **Vaso responsable del SCA.** Variable categórica politómica. Definida en función de la arteria coronaria estenosada que desencadena el SCA. Se consideran la arteria coronaria derecha, arteria descendente anterior, arteria circunfleja y tronco común izquierdo.

- **Intervencionismo coronario.** Variable categórica dicotómica. Definida por la realización de tratamiento mecánico en las arterias coronarias con lesiones (angioplastia y/o implante de stent).

- **Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).** Variable cuantitativa continua. Se establece tras el cálculo del parámetro durante las primeras 24 horas de ingreso. El cálculo se realiza con ecografía o cateterismo cardiaco.

- **Tipo de ICA según FEVI.** Variable categórica policotómica. Según el cálculo de la FEVI se establece ICA con FEVI preservada (cuando es mayor o igual al 50%), ICA con FEVI moderadamente deprimida (cuando está entre el 41 y el 49%) e ICA con FEVI deprimida (cuando es menor del 40%).

- **Situación funcional mediante la clasificación de la NYHA.** Variable categórica politómica. Se establecen cuatro clases:

- Clase I: capacidad para realizar la actividad ordinaria sin limitación.
- Clase II: ligera limitación para realizar la actividad ordinaria con aparición de disnea o dolor anginoso con esfuerzos moderados, por ejemplo, deambular por la calle o subir escaleras.
- Clase III: importante limitación para realizar la actividad ordinaria con aparición de disnea o dolor anginoso con esfuerzos pequeños, por ejemplo, deambular por domicilio.
- Clase IV: limitación para cualquier actividad física, con aparición de disnea o dolor torácico incluso en reposo.

- **Etiología de la ICA.** Variable categórica politómica. Se estableció en función de la clínica, los antecedentes y utilizando la ecografía al ingreso. Se clasificó a los pacientes en los siguientes grupos:

- Valvulopatía
- Miocardiopatía
- Miocardiopatía y valvulopatía (en los pacientes que presentaban ambas)

- Emergencia HTA/ arritmia sin enfermedad miocárdica o valvular
- **Presencia de valvulopatía.** Variable categórica dicotómica. Definida por la existencia de alteraciones valvulares significativas diagnosticadas previamente o en la ecocardiografía del ingreso.
- **Tipo de valvulopatía.** Variable categórica politómica. Definida por la presencia de alteraciones valvulares que influyan en la presencia de ICA. Se clasifican en las siguientes:
- Insuficiencia mitral
  - Insuficiencia aórtica
  - Estenosis mitral
  - Estenosis aórtica
  - Insuficiencia mitral y aórtica
- **Tipo de miocardiopatía.** Variable categórica politómica. Definida por la presencia de algún tipo de miocardiopatía que influya en la presencia de ICA. Se clasifican en las siguientes:
- Cardiopatía isquémica aguda
  - Cardiopatía isquémica aguda con antecedentes de cardiopatía isquemia previa
  - Otra miocardiopatía
- **Complicaciones mecánicas del IAM.** Variable categórica politómica. Definida por la aparición de alguna complicación mecánica tras un episodio de infarto agudo de miocardio. Las posibles complicaciones mecánicas son:
- Insuficiencia mitral aguda por rotura de un musculo papilar
  - Comunicación interventricular por rotura del tabique
  - Taponamiento cardiaco por rotura de la pared libre
- **Tratamiento de la ICA.** Variable categórica dicotómica. Definida por el uso de tratamiento para la ICA. Los fármacos empleados fueron:
- Furosemida
  - Nitratos intravenosos
  - Betabloqueantes

- IECA/ARA II
- Ácido acetil salicílico
- Otro antiagregante
- Estatinas
- Digoxina
- Anticoagulantes orales (ACO)
- Noradrenalina
- Inotropo utilizado (Dobutamina, Levosimendán o ambos).
- Antagonista del calcio
- Espironolactona/Eplerenona
- Nitroprusiato intravenoso

- **Tipo de respirador empleado.** Variable categórica politómica. Definida por el tipo de respirador empleado. Las posibilidades son:

- Respirador BiPAP VISION™
- Respirador BiPAP ST-D™
- Respirador BiPAP V60™

- **Modo ventilatorio.** Variable categórica dicotómica. Definida por el modo de ventilación empleado. Esta variable se determina al inicio y al final de la terapia con VNI. Las posibilidades son:

- CPAP
- BiPAP

- **Interfaz.** Variable categórica politómica. Definida por el tipo de mascarilla empleada. Esta variable se determina al inicio y al final de la terapia con VNI. Las posibilidades son:

- Mascarilla nasal
- Mascarilla oronasal
- Mascarilla facial total

- **Nivel de fuga mínima.** Variable cuantitativa continua. Definida por el valor más bajo de fuga en litros por minuto durante toda la terapia.

- **Nivel medio de fugas.** Variable cuantitativa continua. Definida por el valor medio de fuga en litros por minuto durante toda la terapia.

- **IPAP.** Variable cuantitativa continua. Definida como la presión positiva programada durante la inspiración, medida en cmH<sub>2</sub>O. Se recogen dos niveles de IPAP:

- IPAP al inicio de la terapia
- IPAP máxima durante la VNI

- **EPAP.** Variable cuantitativa continua. Definida como la presión positiva programada al final de la espiración, medida en cmH<sub>2</sub>O. Se recogen dos niveles de EPAP:

- EPAP al inicio de la terapia
- EPAP máxima durante la VNI

- **FiO<sub>2</sub>.** Variable cuantitativa continua. Definida como la fracción inspirada de oxígeno medida en tanto por ciento. Se recogen dos niveles:

- FiO<sub>2</sub> al inicio de la terapia
- FiO<sub>2</sub> máxima durante la VNI

- **Días de VNI.** Variable cuantitativa continua. Definida por el número de días que se mantiene el paciente con VNI.

- **Horas de VNI.** Variable cuantitativa continua. Definida por el número total de horas que el paciente se mantiene con VNI.

- **Fracaso de la VNI.** Variable categórica dicotómica. Se establece el fracaso ante la necesidad de intubación, muerte en UCI, muerte en las primeras 24 horas tras el alta de UCI o necesidad de tratamiento con VNI en las primeras 24 horas tras el alta.

- **Escala de Coma de Glasgow (ECG).** Variable cuantitativa discreta. Se valora el nivel de conciencia utilizando la puntuación de esta escala. Se recoge en dos momentos:

- Al inicio de la VNI
- Tras una hora de terapia con VNI

- **Presión arterial sistólica.** Variable cuantitativa continua. Definida como el valor de la presión arterial en mmHg al final de la sístole o presión arterial máxima. Se recoge en dos momentos:

- Al inicio de la VNI
- Tras una hora de terapia con VNI

- **Presión arterial media.** Variable cuantitativa continua. Definida como el valor de la presión arterial media en mmHg. Se recoge en dos momentos:

- Al inicio de la VNI
- Tras una hora de terapia con VNI

- **Frecuencia cardíaca.** Variable cuantitativa discreta. Definida como el número de latidos por minuto. Se recoge en dos momentos:

- Al inicio de la VNI
- Tras una hora de terapia con VNI

- **Frecuencia respiratoria.** Variable cuantitativa discreta. Definida como el número de respiraciones por minuto. Se recoge en dos momentos:

- Al inicio de la VNI
- Tras una hora de terapia con VNI

- **PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>.** Variable cuantitativa continua. Definida como la razón entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno en mmHg. Se recoge en dos momentos:

- Al inicio de la VNI
- Tras una hora de terapia con VNI

- **Bicarbonato en suero.** Variable cuantitativa continua. Definida por la cantidad de bicarbonato medido en miliequivalentes por litro (mEq/l). Se recoge en dos momentos:

- Al inicio de la VNI
- Tras una hora de terapia con VNI

- **Lactato en suero.** Variable cuantitativa continua. Definida por la cantidad de lactato medido en milimoles por litro (mmols/l). Se recoge en dos momentos:

- Al inicio de la VNI
- Tras una hora de terapia con VNI

- **pH arterial.** Variable cuantitativa continua. Definida como el logaritmo decimal de la concentración molar de los iones hidrógeno en sangre arterial. Se recoge en dos momentos:

- Al inicio de la VNI
- Tras una hora de terapia con VNI

- **PaCO<sub>2</sub>.** Variable cuantitativa continua. Definida por el nivel de dióxido de carbono en sangre medido en mmHg. Se recoge en dos momentos:

- Al inicio de la VNI
- Tras una hora de terapia con VNI

- **Situación según los niveles de PaCO<sub>2</sub>.** Variable categórica politómica. En función de los niveles de PaCO<sub>2</sub> medidos en la gasometría arterial al inicio de la terapia se consideran tres opciones:

- Hipercapnia. Cuando el nivel de PaCO<sub>2</sub> es mayor de 45 mmHg
- Eucapnia. Cuando el nivel de PaCO<sub>2</sub> está entre 35 y 45 mmHg
- Hipocapnia. Cuando el nivel de PaCO<sub>2</sub> es menor de 35 mmHg

- **Nivel de gravedad de la hipercapnia.** Variable categórica dicotómica. En los pacientes con niveles de PaCO<sub>2</sub> mayor de 45 mmHg medidos en la gasometría arterial al inicio de la terapia se consideran dos opciones:

- Moderada: cuando el nivel de PaCO<sub>2</sub> está entre 45 y 60 mmHg
- Grave: cuando el nivel de PaCO<sub>2</sub> es mayor de 61 mmHg

- **Sodio en suero (Na).** Variable cuantitativa continua. Definida como el nivel en mEq/L de Na en sangre. Se determina antes de iniciar la VNI. De esta variable deriva la siguiente:

- **Hiponatremia.** Variable categórica dicotómica. Definida como la presencia o no de un nivel de Na en sangre menor de 130 mEq/L.

- **Potasio en suero (K).** Variable cuantitativa continua. Definida como el nivel en mEq/L de K en sangre. Se determina antes de iniciar la VNI. De esta variable derivan las dos siguientes:

- **Hipopotasemia.** Variable categórica dicotómica. Definida como la presencia o no de un nivel de K en sangre menor de 3,5 mEq/L.
- **Hiperpotasemia.** Variable categórica dicotómica. Definida como la presencia o no de un nivel de K en sangre mayor de 5,5 mEq/L.

- **Hemoglobina (Hb).** Variable cuantitativa continua. Definida como el nivel en sangre de Hb medido en gramos por litro (gr/L). Se determina antes del inicio de la terapia. De esta variable deriva la siguiente:

- **Anemia.** Variable categórica dicotómica. Definida como un nivel de Hb en sangre menor de 13 gr/L en el hombre y 12 gr/L en la mujer.

- **Troponina I (Tn I).** Variable cuantitativa continua. Definida como el nivel en sangre de Tn I medido en nanogramos por mililitro (ng/ml). Se considera el valor máximo durante la terapia.

- **Fracción aminoterminal del propéptido natriurético tipo B (NT-ProBNP).** Variable cuantitativa continua. Definida como el nivel en sangre de NT-ProBNP medido en picogramos por mililitro (pg/ml). Se analiza el valor máximo durante la terapia.

- **Creatin fosfokinasa fracción MB (CPK-Mb).** Variable cuantitativa continua. Definida como el nivel en sangre de CPK-Mb en ng/ml. Se considera el valor máximo durante la terapia.

- **Proteína C reactiva (PCR).** Variable cuantitativa continua. Definida como el nivel en sangre de PCR medido en miligramos por decilitro (mg/dl). Se considera el valor máximo durante la terapia.

- **Balance hídrico.** Variable cuantitativa continua. Definida como la evaluación de los aportes y pérdidas de agua del paciente durante las primeras 24 horas de estancia en UCI.

- **Complicaciones.** Variable categórica dicotómica. Definida por la presencia o no de complicaciones asociadas a la terapia con VNI.

- **Número de complicaciones relacionadas con la VNI.** Variable cuantitativa discreta. Definida como la suma de las complicaciones individuales asociadas a la terapia. Se consideran las siguientes:

- **Lesión cutánea nasofrontal.** Variable categórica dicotómica. Definida por la presencia de erosiones o alteraciones de la piel en las zonas de presión de la mascarilla. Se valora mediante visión directa. De esta variable se deriva otra:
  - **Necrosis cutánea.** Variable categórica dicotómica. Definida por la presencia de pérdida de continuidad con necrosis tisular en la zona de la lesión cutánea nasofrontal. Se valora mediante visión directa.
- **Irritación ocular.** Variable categórica dicotómica. Definida por la presencia de alteraciones conjuntivales como enrojecimiento. Se valora mediante visión directa.
- **Distensión gástrica.** Variable categórica dicotómica. Definida por la presencia de una elevada cantidad de aire en el estómago. Se objetiva en radiografía o por valoración subjetiva del paciente.
- **Vómito.** Variable categórica dicotómica. Se define como la eliminación de contenido del estómago por la boca como consecuencia de una contracción brusca de la musculatura del abdomen. Se valora mediante visión directa.
- **Broncoaspiración.** Variable categórica dicotómica. Se define como la entrada en la vía respiratoria de contenido gástrico tras el vómito. Se considera ante el empeoramiento respiratorio tras el vómito o mediante visión directa en aquellos que precisan intubación orotraqueal.
- **Tapón mucoso faríngeo.** Variable categórica dicotómica. Se define como la presencia de un tapón o masa en la vía aérea superior que condiciona dificultad para respiración o la intubación orotraqueal. Se valora mediante visión directa en la intubación o durante la aspiración de secreciones.
- **Claustrofobia.** Variable categórica dicotómica. Se valora por la sensación subjetiva del paciente de ansiedad o agobio secundario al uso de la mascarilla de la VNI.
- **Intolerancia total.** Variable categórica dicotómica. Necesidad de terminar el tratamiento con VNI por incapacidad del paciente para tolerarla.

- **Neumotórax.** Variable categórica dicotómica. Se define como la presencia de colapso pulmonar parcial o total secundario a la entrada de aire a la cavidad pleural. Se objetiva en radiografía de tórax.
  - **Infección pulmonar.** Variable categórica dicotómica. Se objetiva por la presencia de alteraciones clínicas y analíticas sugestivas de infección respiratoria acompañadas de infiltrados pulmonares persistentes en radiografía de tórax.
  - **Síndrome coronario agudo (SCA).** Variable categórica dicotómica. Se define como la aparición de alteraciones clínicas, electrocardiográficas y analíticas compatibles con un cuadro de cardiopatía isquémica aguda.
- **Necesidad de intubación orotraqueal.** Variable categórica dicotómica. Definida por la decisión de intubación orotraqueal e inicio de ventilación mecánica en un paciente candidato al tratamiento en el que ha fracasado la VNI.
- **Causa de la intubación.** Variable categórica politómica. Definida por la presencia de un desencadenante de la intubación.
- Parada cardiorrespiratoria.
  - Coma estructural.
  - Shock.
  - Ausencia de mejoría de la IRA a pesar de tratamiento con VNI.
  - Secreciones muy abundantes con imposibilidad para su manejo.
  - Necesidad de sedación para cirugía.
  - Otros motivos.
- **Momento de la intubación.** Variable cuantitativa continua. Definida por el número de horas entre el inicio de la VNI y la intubación orotraqueal.
- **Duración de la ventilación mecánica invasiva.** Variable cuantitativa continua. Definida por el número de días que el paciente se ha mantenido con ventilación mecánica invasiva.
- **Índice SOFA.** Variable cuantitativa discreta. Resultado del sumatorio de los valores del índice SOFA que determinan el nivel de fallo orgánico. Se analiza el valor más alto en tres momentos:

- Al inicio de la VNI
  - Máximo valor alcanzado durante la VNI
  - Máximo valor alcanzado durante la estancia en UCI
- **Afectación cardiovascular.** Variable cuantitativa discreta. Se define como la puntuación obtenida en el apartado de valoración del sistema cardiovascular dentro del índice SOFA. Se registra el peor valor durante la VNI y el peor valor durante la estancia en UCI.
- **Afectación hematológica.** Variable cuantitativa discreta. Se define como la puntuación obtenida en el apartado de valoración hematológica dentro del índice SOFA. Se registra el peor valor durante la VNI y el peor valor durante la estancia en UCI.
- **Afectación hepática.** Variable cuantitativa discreta. Se define como la puntuación obtenida en el apartado de valoración de función hepática dentro del índice SOFA. Se registra el peor valor durante la VNI y el peor valor durante la estancia en UCI.
- **Afectación neurológica.** Variable cuantitativa discreta. Se define como la puntuación obtenida en el apartado de valoración neurológica dentro del índice SOFA. Se registra el peor valor durante la VNI y el peor valor durante la estancia en UCI.
- **Afectación renal.** Variable cuantitativa discreta. Se define como la puntuación obtenida en el apartado de valoración de función renal dentro del índice SOFA. Se registra el peor valor durante la VNI y el peor valor durante la estancia en UCI.
- **Afectación respiratoria.** Variable cuantitativa discreta. Se define como la puntuación obtenida en el apartado de valoración respiratoria dentro del índice SOFA. Se registra el peor valor durante la VNI y el peor valor durante la estancia en UCI.
- **Dispositivos y terapias utilizadas durante la estancia en UCI.** Variables cualitativas dicotómicas. Se define como la necesidad o no de utilizar alguno de los siguientes dispositivos o tratamientos durante la estancia en UCI.
- Catéter arterial
  - Catéter venoso central
  - Sistema de oxigenoterapia de alto flujo con cánula nasal
  - Traqueostomía

- Marcapasos transitorio
  - Marcapasos definitivo
  - Monitorización hemodinámica invasiva o semi-invasiva
  - Nutrición enteral
  - Nutrición parenteral
  - Técnicas continuas de reemplazo renal
  - Transfusión de concentrados de hematíes
  - Transfusión de concentrados de plaquetas
  - Transfusión de plasma fresco congelado
- **Estancia UCI.** Variable cuantitativa discreta. Definida como el número de días que se mantiene el ingreso en UCI.
- **Estancia hospitalaria.** Variable cuantitativa discreta. Definida como el número de días que se mantiene el ingreso hospitalario.
- **Reingreso UCI.** Variable categórica dicotómica. Definida como la necesidad o no de un nuevo ingreso en UCI derivado de un episodio de insuficiencia respiratoria tras el alta a planta de hospitalización y antes del alta a domicilio.
- **Reingreso en el hospital.** Variable categórica dicotómica. Definida como la necesidad o no de un nuevo ingreso hospitalario derivado de un episodio de ICA tras el alta a domicilio.
- **Mortalidad en UCI.** Variable categórica dicotómica. Se define por la supervivencia o no del paciente al alta de UCI:
- Vivo
  - Muerto
- **Mortalidad hospitalaria.** Variable categórica dicotómica. Se define por la supervivencia o no del paciente al alta del hospital:
- Vivo
  - Muerto

El registro de las variables analizadas se realizó de manera prospectiva mediante un protocolo de recogida. Desde el inicio de la VNI en la UCI, los médicos que

realizaban el ingreso e indicaban el inicio de la terapia eran los encargados de registrar las variables sociodemográficas y los datos iniciales y posteriormente los facultativos encargados de los pacientes con VNI recogían las variables evolutivas. En el caso de variables que pudiesen tener una valoración subjetiva, como el diagnóstico, la definición se estableció mediante un consenso entre los médicos de la unidad. También se realizaron revisiones posteriores de las historias clínicas en las que pudiesen surgir dudas sobre la validez de algunos parámetros. Tras finalizar el proceso se procedía a eliminar cualquier identificación del paciente, manteniendo el anonimato de la muestra.

### 3.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En el análisis estadístico se han evaluado todos los pacientes incluidos, sin realizar previamente cálculo del tamaño muestral debido a que la base de datos analizada estaba ya completada en el momento del inicio del estudio.

Las variables cuantitativas se presentan como media  $\pm$  desviación estándar o como mediana (rango intercuartil), según presenten una distribución normal o no normal. Para expresar las variables cualitativas se utilizan frecuencias absolutas y relativas. Para analizar la relación entre dos variables cualitativas se utilizó la prueba  $Ji^2$  de Pearson y cuando se trataba de una variable cualitativa ordenada con más de dos opciones y otra variable cualitativa con dos opciones se utilizó el test  $Ji^2$  de tendencia lineal. Para identificar variables con distribución normal se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Cuando la variable cuantitativa presentaba una distribución normal, la comparación entre una variable cuantitativa y una variable cualitativa de dos opciones se realizaba mediante la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney. Cuando la variable cualitativa presentaba tres o más opciones se realizó mediante la prueba ANOVA de un factor. En este caso, para el análisis de variables sin distribución normal se utilizaron la prueba de Kruskal Wallis. Las medidas de asociación analizadas fueron la odds ratio (OR) con sus intervalos de confianza al 95% (IC-95%). Los factores de riesgo independientes para fracaso de la VNI fueron analizados mediante regresión logística. Las variables indentificadas como predictores en el analisis univariante, mostrando un valor  $p < 0.1$ , junto a aquellas variables relevantes determinadas en estudios previos, fueron incluidas en un modelo multivariante de regresión logística usando el método *stepwise forward* (PIN\0.10, POUT\0.05) para corregir colinealidad.

El analisis de puntuación de propension de casos pareados fue realizado mediante el modelo “*nearest-neighbor*” sin reemplazamiento con una ratio 1:1. Cada paciente con hipocapnia fue pareado con otro paciente con normocapnia y otro con hipercapnia. Las variables utilizadas para el pareamiento fueron: Año de ingreso, edad, género, síndrome coronario agudo, SAPS II, SOFA inicial, índice de Charlson, FEVI, localización del paciente antes de ingresar en UCI, tipo de ICA (“de novo” versus insuficiencia cardiaca crónica agudizada), clase de la NYHA y orden de

no intubación. Una amplitud del “*caliper*” de 0,1 de la desviación estándar del logit del score de propension fue utilizado para el pareamiento.

Para determinar la efectividad del análisis de puntuación de propension pareado para controlar las diferencias entre pacientes entre los diferentes grupos analizados, las diferencias estandarizadas de las medias fueron calculadas, cuando eran menor del 10% indicaban un adecuado pareamiento entre los grupos, siendo estos adecuadamente balanceados. Todos los análisis fueron realizados mediante el programa SPSS 25.0 (IBM™, Armonk, NY) y la version 3.4.0 de R (Copyright 2017 The R Foundation for Statistical Computing Platform™). Todos los contrastes de hipótesis se hicieron de forma bilateral y se consideró valor significativo cuando p mostró un valor menor o igual de 0.05.



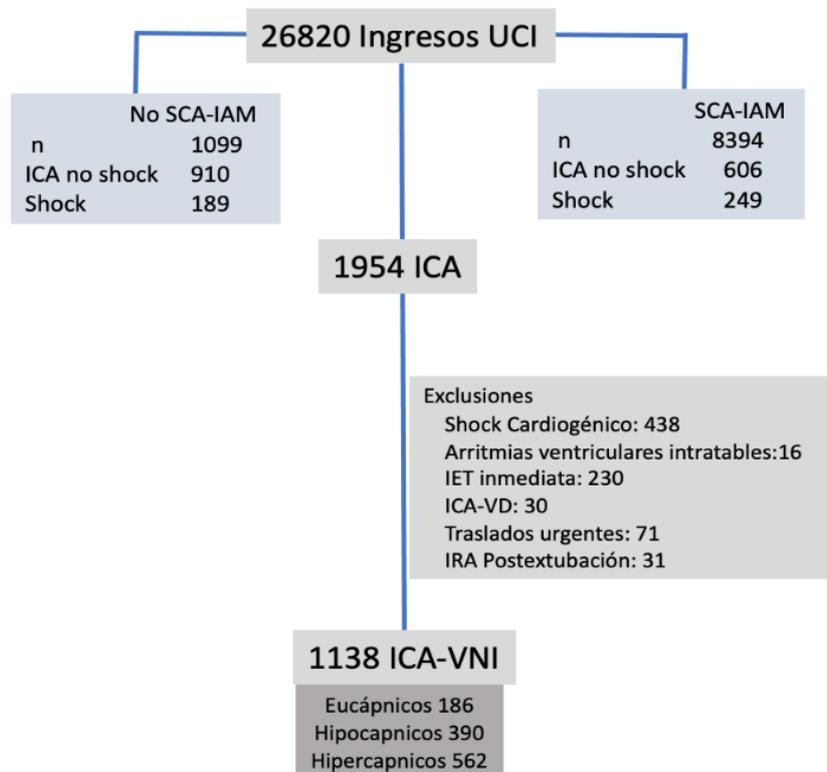
## **4. RESULTADOS**

## 4. RESULTADOS

### 4.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS

#### Pacientes estudiados

Durante el periodo de estudio ingresaron 26820 pacientes en UCI, 8394 (31,3%) con SCA-IAM, de los cuales 855 presentaban ICA. Además, hubo 1099 (4,1%) ingresos por ICA sin presentar SCA-IAM. Se han evaluado 1954 pacientes con ICA, excluyéndose 816 por diferentes motivos y siendo finalmente analizados 1138 pacientes con ICA (Figura 1). La distribución de los pacientes, según el nivel de PaCO<sub>2</sub> antes de la VNI, muestra 562 (49,4%) pacientes hipercápnicos (PaCO<sub>2</sub> mayor de 45 mmHg), 186 (16,3%) normocápnicos (PaCO<sub>2</sub> entre 35 y 45 mmHg) y 390 (34,3%) hipocápnicos (PaCO<sub>2</sub> menor de 35 mmHg).



**Figura 1.** Flujograma de los pacientes analizados en este estudio.

(UCI: unidad de cuidados intensivos; SCA-IAM: síndrome coronario agudo-infarto agudo de miocardio; n: numero; ICA: insuficiencia cardiaca aguda; IET: intubación endotraqueal; VD: ventrículo derecho; IRA: insuficiencia respiratoria aguda)

### 4.2 PERIODO DE RECOGIDA DE LA MUESTRA Y PROCEDENCIA

En tabla 1 aparecen la distribución temporal de ingreso en UCI.

**Tabla 1.** Distribución de los pacientes según intervalo de años, mes y año de ingreso.

<b>AÑO DE INGRESO</b>			<b>MES DE INGRESO</b>		
	<b>n</b>	<b>%</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
1997	7	0,6	Enero	118	10,4
1998	10	0,9	Febrero	89	7,8
1999	16	1,4	Marzo	92	8,1
2000	23	2,0	Abril	96	8,4
2001	38	3,3	Mayo	94	8,3
2002	60	5,3	Junio	88	7,7
2003	62	5,4	Julio	96	8,4
2004	53	4,7	Agosto	87	7,6
2005	50	4,4	Septiembre	86	7,6
2006	67	5,9	Octubre	88	7,7
2007	59	5,2	Noviembre	89	7,8
2008	67	5,9	Diciembre	115	10,1
2009	45	4,0			
2010	47	4,1			
2011	74	6,5			
2012	60	5,3			
2013	55	4,9			
2014	54	4,7			
2015	65	5,7			
2016	56	4,8			
2017	41	3,6			
2018	37	3,3			
2019	53	4,7			
2020	39	3,4			
<b>INGRESO EN INTERVALO DE AÑOS</b>					
				<b>n</b>	<b>%</b>
1997 - 2004				269	23,6
2005 - 2012				469	41,2
2013 - 2020				400	35,1

(n: número; %: porcentaje)

El año con mayor porcentaje de ingresos fue en 2011, con un 6,5% del total. Los siguientes periodos con más representación son los años 2006 y 2008, con un 5,9% cada uno. Los meses con mayor porcentaje de ingresos fueron enero y diciembre, con un 10,4% y 10,1% del total de pacientes, respectivamente.

El 66,5% de los pacientes (n = 757) ingresaron en UCI procedentes del servicio de urgencias hospitalario y el 33,5% (n = 381) desde las plantas de hospitalización tanto médicas como quirúrgicas. Los pacientes procedentes de las plantas de hospitalización habían estado hospitalizados una mediana de 3 días (RIC 1-8 días) previo a su ingreso en UCI.

### **Edad, género e índice de masa corporal**

Durante el periodo de estudio 1138 pacientes con edema agudo de pulmón fueron tratados con VNI. La edad media de la muestra fue de  $74,3 \pm 10$  años, con un rango entre 11 y 96 años. En relación al género, 621 pacientes (54,6%) eran hombres y 517 (45,4%) mujeres. El índice de masa corporal medio de los enfermos fue de  $28,8 \pm 5$  Kg/m<sup>2</sup>, siendo el rango entre 16 y 51 Kg/m<sup>2</sup>.

### **4.3 FACTORES RELACIONADOS CON LA INSUFICIENCIA CARDIACA Y EVENTOS DESENCADENANTES**

En el 54% de la muestra (n = 615) no existían antecedentes de insuficiencia cardiaca, mientras que el 46% (n = 523) fueron etiquetados de insuficiencia cardiaca crónica agudizada. De los 1068 (94%) pacientes a los que se realizó ecocardiografía al ingreso en UCI, la fracción de eyección media fue de  $36,5 \pm 11,6\%$ , con un rango entre 10 y 65. Doscientos cuarenta (21,1%) presentaron FEVI conservada, 60 (5,3%) FEVI moderadamente deprimida y 768 (67,5%) FEVI deprimida.

En Tabla 2 se describe tanto la etiología como el desencadenante de la descompensación cardiaca.

**Tabla 2.** Etiología del EAP y eventos desencadenantes

<b>ETIOLOGÍA</b>		
	<b>n</b>	<b>%</b>
Miocardiopatía	786	69,1
Miocardiopatía y valvulopatía	164	14,4
Crisis hipertensiva o arritmias	100	8,8
Valvulopatía	88	7,7
<b>EVENTO DESENCADENANTE</b>		
	<b>n</b>	<b>%</b>
SCA	463	40,7
Crisis HTA	350	30,8
Taquiarritmia	316	27,8
Desconocido	182	16
Bradiarritmia	78	6,9
Infección	79	6,9
Tóxico	15	1,3

(EAP: edema agudo de pulmón; HTA: hipertensión arterial, n: número; SCA: síndrome coronario agudo; %: porcentaje)

La patología cardíaca subyacente que con más frecuencia desencadenó el EAP fue la miocardiopatía; en concreto el SCA, representado en el 40,6% de la muestra (n = 463). De los 463 pacientes con SCA, 211 (18,5%) presentaban antecedentes de infarto de miocardio previo y 252 (22,1%) lo presentaban por primera vez.

Doscientos cincuenta y tres pacientes (22,3%) fueron diagnosticados de lesión valvular moderada o severa. El 10,9% de los pacientes (n = 124) presentaron insuficiencia de la válvula mitral, el 9,1% (n = 103) estenosis de la válvula aórtica, el 1,5% (n = 17) insuficiencia de la válvula aórtica y el 0,7% restante (n = 8) insuficiencia de las válvulas mitral y aórtica.

De los 463 pacientes con SCA, 210 (18,4% del total y 45,4% de los pacientes con SCA) presentaron elevación del segmento ST en el electrocardiograma, 243 (20,5% del total y 52,5% de los pacientes con SCA) cursaron sin elevación del segmento ST y en 10 casos (1% del total y 2,2% de los que presentaban SCA) fue indeterminado. La localización más frecuente según las derivaciones del electrocardiograma o la ecocardiografía fue la anterior en el 78,6% de los pacientes (n

= 364), seguida de la inferior en el 19,7% (n = 91) y localización indeterminada en el 1,7% (n = 8).

De los 210 pacientes que presentaron SCACEST, se realizó reperfusión primaria en 167 (79,5% de los SCACEST, 14,6% de la muestra). En el 88% (n = 149) la reperfusión se realizó mediante coronariografía inicial y angioplastia primaria, y en el 12% (n = 20) mediante fibrinólisis sistémica. De todos los pacientes con SCA, a 413 (89,2% de los SCA, 36,2 % de la muestra) se les realizó coronariografía durante la estancia hospitalaria, 143 (30,9%) de forma inicial, 264 (57%) fueron sometidos a coronariografía de forma tardía y en seis casos (1,3%) se realizaron dos coronariografías, una inicial y otra tardía. De los 413 estudios coronariográficos realizados, se evidenciaron coronarias patológicas en 368 casos (87%) y en 360 (77,8%) se realizó angioplastia e implante de stent. El vaso responsable de la clínica y el hallazgo de lesiones coronarias se describen en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Vaso responsable de la clínica y hallazgo de lesiones coronarias

<b>VASO RESPONSABLE DE LA CLÍNICA</b>		
	<b>n</b>	<b>%</b>
DA	242	52,3
CD	72	15,6
CX	55	11,9
TCI	44	9,5
<b>HALLAZGO DE LESIONES CORONARIAS</b>		
	<b>n</b>	<b>%</b>
DA	315	68
CX	191	41,3
CD	157	33,9
TCI	60	13

(CD: arteria coronaria derecha; CX: arteria coronaria circunfleja; DA: arteria coronaria descendente anterior; n: número; TCI: tronco coronario izquierdo; %: porcentaje)

Trece (2,8%) pacientes presentaron complicaciones mecánicas secundarias al infarto de miocardio. Se registraron seis (1,3%) episodios de insuficiencia mitral

aguda, cuatro (0,9%) roturas cardíacas y tres (0,6%) comunicaciones interventriculares. La emergencia hipertensiva, como desencadenante del cuadro clínico estuvo presente en el 30,8% de los casos (n = 350). Otros desencadenantes fueron la taquiarritmia en el 27,8% (n = 316); causa desconocida en el 16% (n = 182); bradiarritmia en el 6,9% (n = 78) e infección en el 6,9% (n = 79). De los pacientes estudiados, 292 (25,7 %) presentaban antecedentes de fibrilación auricular y en 36 (3,1%) se observó fibrilación auricular durante el ingreso, pero no fue posible determinar el momento de inicio.

#### 4.4 ANTECEDENTES Y TRATAMIENTO CRÓNICO PREVIO AL INGRESO EN UCI

En la Tabla 4 se describen los antecedentes personales de los pacientes de la muestra.

**Tabla 4.** Antecedentes personales.

<b>ANTECEDENTES</b>		
	<b>n</b>	<b>%</b>
HTA	753	66,2
Diabetes mellitus	615	54
Dislipemia	442	38,8
Cardiopatía isquémica previa	416	36,6
Obesidad	349	30,7
Fibrilación auricular	292	25,7
Disfunción renal	221	19,4
Revascularización previa	224	19,7
EPOC	160	14,1
Tabaquismo	175	15,4
Ex fumador	499	43,8
Antecedentes familiares de CI	108	9,5
Inmunodepresión	68	6,0
Neoplasia	57	5,0
Cirrosis	9	0,8
VIH	2	0,2

(CI: cardiopatía isquémica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial; n: número; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; %: porcentaje)

La hipertensión arterial fue el antecedente más prevalente en la muestra, representada en el 66,2%. También tuvieron una elevada prevalencia la diabetes mellitus, presente en el 54% de los pacientes y la dislipemia en el 38,8%. De los 349 pacientes con obesidad, 34 (3%) eran obesos mórbidos. Ciento setenta y cinco pacientes eran fumadores activos y 499 fueron considerados exfumadores de al menos un año. Entre los pacientes con diagnóstico de EPOC, 131 (11,5%) fueron clasificados como bronquitis crónica y 29 (2,5%) como enfisema. De los 57 pacientes con antecedentes de neoplasia, 33 (2,9%) estaban diagnosticados de tumores de órgano sólido y en 24 (2,1%) la neoplasia era hematológica. Un alto porcentaje de pacientes recibía tratamiento crónico previo a su ingreso en UCI. Los principales grupos farmacológicos aparecen en la Tabla 5.

**Tabla 5.** Tratamiento crónico previo al ingreso en UCI

TRATAMIENTO		
	n	%
IECA/ARA II	688	60,5
Hipolipemiente	647	56,9
Ácido acetil salicílico	438	38,5
Betabloqueante	409	35,9
Diurético	357	31,4
Anticoagulante	270	23,7
Digoxina	227	19,9
Otro antiagregante	135	11,9
Diurético ahorrador de potasio	84	7,4
Antagonista del calcio	84	7,4
Nitratos	34	3,0

(ARA II: antagonista del receptor de angiotensina II; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; n: número; %: porcentaje)

En relación con la elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, los fármacos antihipertensivos fueron el tratamiento recibido por un mayor porcentaje de pacientes (80,5%), seguido de los hipolipemiantes y antiagregantes.

#### 4.5 SITUACIÓN FUNCIONAL PREVIA Y GRADO DE DEPENDENCIA

El 54,1% de los pacientes (n = 616) fueron clasificados en la escala funcional de NYHA dentro del grado I, el 20,4% (n = 232) dentro del grado II, el 24,9% (n = 283) en el grado III y el 0,7% (n = 7) en el grado IV. El índice de Charlson presentó un valor de mediana de 2 (RIC 1-2). El 82,6% de los pacientes (n = 940) eran independientes para realizar actividades básicas de la vida; el 4,3% (n = 49) necesitaba ayuda para una de las tareas básicas, el 7,6% (n = 87) precisaba ayuda al menos para dos tareas y el 5,4% restante (n = 62) eran completamente dependientes.

#### 4.6 ORDEN DE NO INTUBACIÓN

En 163 (14,3%) pacientes se estableció orden de no intubación al inicio de la terapia con VNI. Los motivos para ello se muestran en la tabla 6.

**Tabla 6.** Justificación de la orden de no intubación.

<b>CAUSAS</b>		
	<b>n</b>	<b>%</b>
Insuficiencia cardiaca crónica	74	6,5
Enfermedad neurológica crónica	32	2,8
Enfermedad respiratoria crónica	26	2,3
Edad avanzada/negativa paciente	13	1,1
Neoplasia diseminada	11	1,0
Enfermedad hematológica	6	0,5
Discapacidad muscular grave	1	0,1

*(n: número; %: porcentaje).*

Las enfermedades crónicas cardiorrespiratorias y neurológicas de larga evolución fueron el principal motivo por el que se estableció la orden de no intubación.

#### 4.7 CARACTERÍSTICAS DEL VENTILADOR Y DURACIÓN DE LA TERAPIA CON VNI

En la tabla 7 aparece detallado el número de pacientes tratados con los distintos modos ventilatorios.

**Tabla 7.** Modo ventilatorio al inicio y al final de la terapia.

<b>MODO VENTILATORIO INICIAL</b>		
	<b>n</b>	<b>%</b>
BIPAP	1053	92,5
CPAP	85	7,5
<b>MODO VENTILATORIO FINAL</b>		
	<b>n</b>	<b>%</b>
BIPAP	1013	89
CPAP	125	11

(BIPAP: Bilevel Positive AirwayPressure; CPAP: Continuous Positive AirwayPressure;  
n: número; %: porcentaje;)

La terapia ventilatoria con doble nivel de presión positiva fue la más utilizada tanto al inicio del tratamiento como al final. El modelo BIPAP VISION® fue el ventilador más empleado (87,1%; n = 991); los otros dos ventiladores utilizados fueron el modelo BIPAP ST-D® en el 3,9% (n = 44) y el modelo BiPAP V60® en el 9,1% (n = 103). En 1132 pacientes (99,5%) se inició la terapia con la interfaz oronasal y en 6 (0,5%) casos con mascarilla facial total. Al finalizar la terapia la mayoría continuaba con la interfaz oronasal (n = 1124; 98,8%) excepto dos (0,2%) pacientes que finalizaron con la interfaz nasal y 12 pacientes (1,1%) con la interfaz facial total.

En la tabla 8 se describe la duración del tratamiento con VNI, las presiones empleadas, la fracción de oxígeno y las fugas detectadas durante la terapia.

**Tabla 8.** Duración de la ventilación, parámetros utilizados y fugas detectadas.

<b>DURACIÓN DE VNI, PARÁMETROS Y FUGAS</b>		
	<b>Media ± DE</b>	<b>Rango</b>
	<b>Mediana (RIC)</b>	
Horas de VNI	12 (6-22)	1 - 300
IPAP inicio, cmH <sub>2</sub> O	15,1 ± 1,8	12 - 25
IPAP máxima, cmH <sub>2</sub> O	16,2 ± 2,4	12 - 30
EPAP inicio, cmH <sub>2</sub> O	7,1 ± 0,9	4 - 14
EPAP máxima, cmH <sub>2</sub> O	7,6 ± 1,2	4 - 14
FiO <sub>2</sub> inicio, %	70,8 ± 20,6	35 - 100
FiO <sub>2</sub> máxima, %	72,4 ± 20,6	35 - 100
FiO <sub>2</sub> al final, %	44,1 ± 15,9	28 - 100
Mínimas fugas, L/min	22,2 ± 7,6	0 - 44
Media de fugas, L/min	32,8 ± 7,3	9-55

(cmH<sub>2</sub>O: centímetros de agua; DE: desviación estándar; EPAP: presión positiva al final de espiración en respiración espontánea; FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno; IPAP: presión positiva inspiratoria en vía aérea; L/min: litros por minuto; n: número; VNI: ventilación no invasiva; %: porcentaje)

#### 4.8 PARÁMETROS GASOMÉTRICOS, CONSTANTES VITALES Y SITUACIÓN NEUROLÓGICA.

En la Tabla 9 aparecen descritas las constantes vitales, principales parámetros gasométricos analizados y la Escala de Coma de Glasgow medidos al ingreso y tras una hora de terapia con VNI. En todos los parámetros analizados excepto en los niveles de bicarbonato se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de los parámetros medidos a la hora de la terapia ventilatoria.

**Tabla 9.** Constantes vitales, parámetros gasométricos y situación neurológica.

<b>CONSTANTES, PARÁMETROS GASOMÉTRICOS Y NEUROLÓGICOS</b>			
	<b>Media ± DE</b>	<b>Rango</b>	<b>Valor p</b>
Frecuencia respiratoria (rpm)			< 0,001
Inicial	36,6 ± 4,7	6 - 52	
1 hora VNI	29,6 ± 4,1	15 - 55	
Frecuencia cardíaca (lpm)			< 0,001
Inicial	108,9 ± 30,9	25 - 180	
1 hora VNI	97,5 ± 19,5	32 - 165	
Presión arterial sistólica (mmHg)			< 0,001
inicial	164,4 ± 40,5	80 - 250	
1 hora VNI	145,5 ± 21,6	75 - 214	
Presión arterial media (mmHg)			< 0,001
Inicial	97,3 ± 25,7	50 - 199	
1 hora VNI	79,7 ± 13,2	29 - 121	
Escala de coma de Glasgow			< 0,001
Inicial	14,3 ± 1,9	3 - 15	
1 hora VNI	14,9 ± 0,7	6 - 15	
pH			< 0,001
Inicial	7,32 ± 0,12	6,88 - 7,57	
1 hora VNI	7,33 ± 0,07	7,03 - 7,50	
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)			< 0,001
inicial	129,5 ± 33,3	50 - 258	
1 hora VNI	168,9 ± 35,1	78 - 300	
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)			< 0,001
Inicial	48,1 ± 20,4	15 - 130	
1 hora VNI	43,1 ± 14,7	21 - 199	
CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup> (mEq/l)			0,464
Inicial	24,4 ± 4,3	12 - 40	
1 hora VNI	24,5 ± 5,4	10 - 48	
Lactato sérico (mmols/L)			< 0,001
inicial	1,5 ± 0,7	0,1 - 5,4	
1 hora VNI	1,5 ± 0,7	0,1 - 5,3	

*(DE: desviación estándar; FiO2: fracción inspirada de oxígeno; LPM: latidos por minuto; mEq/l: miliequivalentes por litro; mmHg: milímetros de mercurio; mmols/L: milimoles por litro; n: número; PaCO2: presión arterial de CO2; PaO2: presión arterial de oxígeno; RPM: respiraciones por minuto; VNI: ventilación no invasiva; %: porcentaje)*

La puntuación de la escala HACOR a la hora de iniciada la VNI mostró un valor mediano de 3 (RIC 2-5).

#### 4.9 MARCADORES ANALÍTICOS, INFLAMATORIOS Y BALANCE HÍDRICO

En el momento de ingreso en UCI, los pacientes presentaron un valor medio de sodio sérico de  $137,1 \pm 5,2$  mEq/L, con un rango entre 122 – 150 mEq/L; un valor medio de potasio sérico de  $4,1 \pm 0,5$  mEq/L, con un rango entre 2,7 - 6,1 mEq/L. Cincuenta y ocho pacientes (5,1%) fueron diagnosticados de hiponatremia y diez (0,9%) de hiperpotasemia. El 21,6% de los pacientes (n = 246) presentaron anemia; los niveles medios de hemoglobina fueron de  $13,2 \pm 1,5$  gr/L, con un rango entre 6,8 y 16,7 gr/L. Durante la VNI, el nivel máximo de Troponina I mostro una mediana de 0,2 ng/ml (RIC 0,1-10,5), el de la CPK-Mb de 3,1 ng/ml (RIC 1,9-21,3). El nivel máximo de PCR fue de  $29,8 \pm 17,1$  mg/dl con un rango entre 2,8 y 97,6 mg/dl. El nivel de NT-pro BNP al ingreso fue de  $4387,3 \pm 2742,9$  pg/ml, con un rango entre 1986 y 17420 pg/ml. El balance hídrico en las primeras 24 horas fue de  $-1391,8 \pm 915,5$  ml, con un rango entre - 3688 y + 3500 ml.

#### 4.10 COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LA VNI

Ciento ochenta y siete pacientes (16,4%) presentaron complicaciones secundarias al tratamiento con VNI. Ciento veintitrés (10,8%) presentaron una complicación, 25 (2,2%) dos complicaciones, 23 (2,0%) tres complicaciones y 19 (1,7%) cuatro más. En la Tabla 10 aparecen descritas las complicaciones relacionadas con la terapia ventilatoria no invasiva.

**Tabla 10.** Complicaciones durante la VNI.

<b>COMPLICACIONES DURANTE VNI</b>		
	<b>n</b>	<b>%</b>
Lesión cutánea nasofrontal	140	12,3
Necrosis cutánea	20	1,8
Claustrofobia-Intolerancia	55	4,8
Intolerancia total	11	1
Drogas para la intolerancia	37	3,3
Irritación ocular	51	4,5
Distensión gástrica	23	2,0
SCA	17	1,5
Otalgia	9	0,8
Vómitos	7	0,6
Neumonía	5	0,4
Neumotórax	4	0,4
PCR durante la IOT	4	0,4
Tapón mucoso en la IOT	2	0,2
Broncoaspiración	1	0,1

*(IOT: intubación orotraqueal; ; PCR: parada cardiorrespiratoria; n: número; SCA: síndrome coronario agudo%; porcentaje)*

Destaca una elevada frecuencia de complicaciones relacionadas con el uso de la mascarilla, como las lesiones cutáneas y la irritación ocular, seguidas de la intolerancia parcial o total al tratamiento. De los 140 pacientes con lesión cutánea nasofrontal, 20 (1,8%) desarrollaron necrosis cutánea en la zona de la lesión. De los 55 pacientes con intolerancia o claustrofobia, en 11 (1%) casos fue necesario retirar el tratamiento por intolerancia total y 37 (3,3%) pacientes precisaron fármacos sedo-analgésicos (principalmente opioides o sedantes) para disminuir la claustrofobia. En 23 (2,0%) pacientes se registró distensión gástrica y de los siete (0,7%) pacientes que presentaron vómitos, solo hubo un caso (0,1%) de broncoaspiración. Además, 17 (1,5% pacientes) presentaron dolor torácico y hubo cinco (0,4%) casos de neumonía y cuatro (0,4%) de neumotórax.

#### 4.11 COMPLICACIONES INFECCIOSAS DURANTE EL INGRESO EN UCI

Se registró infección nosocomial en 76 pacientes (6,7%). Treinta y cuatro (3,0%) presentaron síndrome febril tratado con antibióticos, 24 (2,1%) infección del tracto urinario, 14 (1,2%) bacteriemia primaria, seis (0,5%) neumonía asociada a la ventilación mecánica, cinco (0,4%) neumonía nosocomial en paciente no intubado y dos (0,2%) otras infecciones nosocomiales.

#### 4.12 DISPOSITIVOS INVASIVOS Y TRATAMIENTO EMPLEADO DURANTE LA ESTANCIA EN UCI

Los fármacos cardiovasculares administrados aparecen en la Tabla 11.

**Tabla 11.** Fármacos cardiovasculares empleados durante la estancia en UCI y el tratamiento con VNI.

FÁRMACOS		
	n	%
Furosemida	1138	100
Nitratos intravenosos	1021	89,7
IECA/ARA II	940	82,6
Betabloqueantes	939	82,5
Ácido acetilsalicílico	684	60,1
Estatinas	679	59,7
Otro antiagregante	467	41,0
Anticoagulantes orales	280	24,6
Digoxina	268	23,6
Noradrenalina	211	18,5
Ionotropos	144	12,7
Dobutamina	125	11,0
Levosimendan	8	0,7
Ambos	11	1,0
Eplerenona	91	8,0
Antagonistas del calcio	85	7,5
Nitropusiato sódico	25	2,2

(ARA II: antagonista de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; n: número; %: porcentaje)

El tratamiento más utilizado fueron los diuréticos (100%) seguidos de nitratos (89,7%) y IECAS (82,6%). También se utilizaron betabloqueantes (82,5%), aspirina (60,1%) y estatinas (59,7%) en más de la mitad de la muestra. En menor porcentaje se emplearon antiagregantes diferentes al ácido acetilsalicílico (41%), anticoagulantes orales (24,6%) y digoxina (23,6%). De los 144 (12,7%) pacientes que recibieron tratamiento con inotropos, 125 (11%) fueron tratados con dobutamina, ocho (0,7) con levosimendán y once (1%) recibieron dobutamina y levosimendán. En la Tabla 12 aparecen representados los dispositivos, las terapias especiales empleadas durante la estancia en UCI y la duración en días del tratamiento.

**Tabla 12.** Dispositivos invasivos, nutrición y terapias especiales.

<b>DISPOSITIVOS, NUTRICIÓN Y TERAPIAS ESPECIALES</b>				
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Mediana, días (RIC)</b>	<b>Rango</b>
Sonda urinaria	867	76,2	3 (2-6)	1-41
Catéter venoso central	516	45,3	4 (2-7)	1-50
Sonda nasogástrica	133	11,7	4 (2-7)	1-40
Nutrición enteral	69	6,1	4 (3-7)	1-33
Sistema de alto flujo O2	58	5,1	2 (1-2)	1-30
Monitorización invasiva	53	4,6	3 (1-3)	1-6
Catéter arterial	53	4,6	3 (2-4)	1-6
Nutrición parenteral	13	1,1	5 (2-10)	1-13
TCRR	9	0,8	4 (2-10)	1-20
Traqueostomía	6	0,5	11 (4-17)	3-25
Marcapasos provisional	51	4,5		
Transfusión hemoderivados	51	4,5		
Hematíes	46	4,0		
Plaquetas	15	1,3		
Plasma fresco	5	0,4		
Corticoides	47	4,7		
Marcapasos definitivo	35	3,1		

(n: número; O2: oxígeno; RIC: rango intercuartílico; TCRR: técnicas continuas de reemplazo renal; %: porcentaje)

Los dispositivos invasivos más utilizados en los pacientes analizados fueron la sonda vesical en 867 (76,2%) pacientes y el catéter venoso central en 516 (45,3%). Cincuenta y un pacientes precisaron transfusión de hemoderivados, de los cuales 46 (4,0%) recibieron concentrados de hematíes; 15 (1,3%) pool de plaquetas y cinco (0,4%) plasma fresco. En 51 (4,5%) pacientes se implantó marcapasos transitorio y 35 (3,1%) precisaron marcapasos definitivo. En nueve casos (0,8%) fueron necesarias técnicas de depuración extrarrenal y en seis (0,5%) fue necesaria la realización de traqueostomía.

#### 4.13 NIVEL DE GRAVEDAD Y DESARROLLO DEL SÍNDROME DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA

Para medir la gravedad en las primeras 24 horas de ingreso en UCI se emplearon las escalas SAPS II y APACHE II. El índice SAPS II presentó un valor medio de  $39,4 \pm 10,3$  puntos, con un rango entre 18 y 98. En el índice APACHE II el valor medio fue de  $19,1 \pm 6,1$  puntos, con un rango entre 8 y 53. Se utilizó la escala SOFA para evaluar la disfunción orgánica y su evolución. En las primeras 24 horas de ingreso el SOFA medio fue de  $4,5 \pm 1,8$ , con un rango entre 3 y 15, elevándose hasta  $5,2 \pm 2,7$  puntos durante el uso de la VNI, con un rango entre 3 y 18. El SOFA máximo durante la estancia en UCI fue de  $5,5 \pm 3,1$ , con un rango entre 3 y 20. El número de órganos afectados vienen representados en la Tabla 13.

**Tabla 13.** Número de órganos afectados y grado de disfunción durante la evolución.

	VNI		Estancia UCI	
	n	%	n	%
<b>Órganos afectados</b>				
1	455	40,0	444	39,0
2	367	32,2	353	31,0
3	195	17,1	197	17,3
4	97	8,5	109	9,6
5	20	1,8	27	2,4
6	4	0,4	8	0,7
<b>Afectación hemodinámica</b>				

0	812	71,4	793	69,7
1	159	14,0	106	9,3
2	88	7,7	54	4,7
3	65	5,7	55	4,8
4	14	1,2	130	11,4
<b>Afectación renal</b>				
0	719	63,2	698	61,3
1	241	21,2	239	21,0
2	95	8,3	99	8,7
3	46	4,0	48	4,2
4	37	3,3	54	4,7
<b>Afectación hematológica</b>				
0	1002	88,0	992	87,2
1	105	9,2	107	9,4
2	23	2,0	29	2,5
3	8	0,7	10	0,9
<b>Afectación hepática</b>				
0	1115	98,0	1108	97,4
1	17	1,5	21	1,8
2	5	0,4	8	0,7
3	1	0,1	1	0,1
<b>Afectación respiratoria</b>				
3	857	75,3	752	74,5
4	281	24,7	257	25,5
<b>Afectación neurológica</b>				
0	894	78,6	877	77,1
1	81	7,1	76	6,7
2	70	6,2	77	6,8
3	53	4,7	56	4,9
4	40	3,5	52	4,6

(n: número; VNI: ventilación no invasiva; UCI: unidad de cuidados intensivos; %: porcentaje)

#### 4.14 FRACASO DE LA VNI, NECESIDAD DE INTUBACIÓN OROTRAQUEAL Y COMPLICACIONES

El tratamiento con VNI se completó con éxito en 1002 pacientes (88%) y fracasó en 136 (12%). De esos 136 pacientes, 71 (6,2%) fueron intubados y los 65 restantes (5,7%) fallecieron sin intubar por presentar orden de no intubación. Las complicaciones registradas durante la maniobra de intubación fueron parada cardiorrespiratoria en cuatro pacientes (0,4%) y presencia de tapón mucoso supraglótico en dos pacientes (0,2%). El motivo del fracaso de la VNI y el momento del fracaso se muestra en las Tablas 14 y 15.

**Tabla 14.** Causa de fracaso de la VNI.

CAUSA DE FRACASO DE VNI		
	n	%
Incapacidad de corregir hipoxemia	89	7,8
Inestabilidad hemodinámica	20	1,8
Taquipnea persistente	10	0,9
Arritmia ventricular o PCR	7	0,6
No manejo de secreciones	4	0,4
Intolerancia total a VNI	4	0,4
Vómitos/broncoaspiración	2	0,2

(PCR: parada cardiorrespiratoria; VNI: ventilación no invasiva; n: número; %: porcentaje)

**Tabla 15.** Momento del fracaso VNI.

<b>MOMENTO DE FRACASO DE VNI</b>		
	<b>n</b>	<b>%</b>
Primera hora	7	0,6
Entre la 2 y 6 hora	23	2,0
Entre las 7 y 12 horas	17	1,5
Entre las 13 y 24 horas	13	1,1
Entre las 25 y 48 horas	22	1,9
A partir de 48 horas	54	4,7

(VNI: ventilación no invasiva; PCR: parada cardiorrespiratoria; VNI: ventilación no invasiva; n: número; %: porcentaje).

El éxito o fracaso de la VNI se relacionó con multitud de variables; las más importantes aparecen reflejadas en la Tabla 16.

**Tabla 16.** Variables relacionadas con el fracaso de la VNI. Análisis univariante.

<b>COMPARACIÓN ENTRE ÉXITO Y FRACASO DE VNI</b>			
	<b>Éxito (n = 1002)</b>	<b>Fracaso (n = 136)</b>	<b>Valor p</b>
Fecha ingreso UCI			0,025
1997-2004	230 (23)	39 (28,7)	
2005-2012	408 (40,7)	61 (44,9)	
2013-2020	364 (36,3)	36 (26,5)	
Género masculino, n (%)	541 (54)	80 (58,8)	0,313
Edad, años	74,2 ± 10,2	75,3 ± 9,4	0,222
EPOC, n (%)	145 (14,5)	15 (11)	0,279
Índice de Charlson	1 (1-2)	2 (1-2)	0,060
Inmunodepresión, n (%)	52 (5,2)	16 (11,8)	0,002
Procedencia Urgencias, n (%)	685 (68,4)	72 (52,9)	< 0,001
SAPS II	38,2 ± 9,2	48,5 ± 13,6	< 0,001
Orden de no IOT, n (%)	99 (9,9)	64 (47,1)	< 0,001
IC <i>de novo</i> , n (%)	556 (55,5)	59 (43,4)	0,010
NYHA III-IV, n (%)	230 (23,0)	60 (44,1)	< 0,001

SCA, n (%)	399 (39,8)	64 (47,1)	0.114
Anemia, n (%)	211 (21,1)	22 (16,2)	0,226
SOFA inicial	4,2 ± 1,4	6,9 ± 2,7	< 0,001
SOFA máximo VNI	4,6 ± 1,8	9,5 ± 4,1	< 0.001
Complicaciones VNI, n (%)	117 (11,7)	70 (51,5)	< 0.001
Frecuencia respiratoria			
Inicial (rpm)	37 ± 5	35 ± 5	< 0.001
1 hora VNI (rpm)	29 ± 4	32 ± 6	< 0.001
Frecuencia cardíaca			
Inicial (lpm)	109 ± 31	111 ± 31	0,478
1 hora VNI (lpm)	97 ± 19	104 ± 22	< 0,001
Presión media			
Inicial (mmHg)	98 ± 26	89 ± 21	< 0,001
1 hora VNI (mmHg)	80 ± 13	76 ± 13	0,001
pH			
inicial	7,32 ± 0,13	7,35 ± 0,12	0,031
1 hora VNI	7,34 ± 0,07	7,33 ± 0,09	0,275
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>			
Inicial (mmHg)	128 ± 33	141 ± 33	< 0.001
1 hora VNI (mmHg)	172 ± 34	146 ± 32	< 0.001
PaCO <sub>2</sub>			
Inicial (mmHg)	49 ± 20	45 ± 20	0,075
1 hora VNI (mmHg)	43 ± 14	44 ± 18	0,316
HACOR tras 1 hora de VNI	3 (2-5)	7 (5-10)	< 0,001

(EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HACOR: Heart rate, Acidosis, Consciousness, Oxygenation, Respiratory rate; IC: insuficiencia cardíaca; IOT: intubación orotraqueal; mmHg: milímetros de mercurio; NYHA: New York Heart Association clasificación; VNI: ventilación no invasiva; SCA: síndrome coronario agudo; SAPS II: simplified acute physiology score II; SOFA: sepsis related Organ Faillure Assessment; rpm: respiraciones por minuto; lpm: latidos por minuto; mmHg: milímetros de mercurio; PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno; FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno; PaCO<sub>2</sub>: presión arterial de carbónico; n: número; %: porcentaje)

Los factores predictivos independientes, mediante análisis multivariante, de fracaso de la VNI se muestran en la Tabla 17.

**Tabla 17.** Variables predictivas independientes de fracaso de VNI. Análisis multivariante.

<b>VARIABLES PREDICTIVAS INDEPENDIENTES DE FRACASO DE VNI.</b>				
	<b>Coefficiente B</b>	<b>OR</b>	<b>IC - 95%</b>	<b>Valor p</b>
SAPS II	0,058	1,060	1,035 a 1,086	< 0,001
Orden de no intubación	0,881	2,413	1,271 a 4,581	0,007
SOFA inicial	0,518	1,679	1,442 a 1,955	< 0,001
Complicaciones VNI	1,814	6,134	3,430 a 10,969	< 0,001
Hipocapnia inicial	1,318	3,735	2,073 a 6,727	< 0,001
HACOR tras 1 hora VNI	0,435	1,545	1,400 a 1,704	< 0,001
Crisis HTA	-1,029	0,357	0,169 a 0,756	0,007
FEVI	-0,28	0,973	0,948 a 0,997	0,030

Hosmer Lemshow p = 0.831. AUC: 0.947 (IC 95% = 0.928 a 0.966)

(FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HACOR: Heart rate, Acidosis, Consciousness, Oxygenation, Respiratory rate; HTA: hipertensiva; SAPS: Simplified Acute Physiology Score; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; VNI: ventilación no invasiva)

La ICA debida crisis hipertensiva se asoció a mayor éxito de la VNI, mientras que la presencia de orden de no intubación, el desarrollo de complicaciones relacionadas con la VNI, una menor FEVI, la gravedad del episodio de fallo cardiaco medido mediante un mayor índice SAPS II y SOFA, junto a una mayor alteración de la función respiratoria medida mediante el índice HACOR se relacionaron con el fracaso de la VNI. Finalmente, la presencia de hipocapnia al inicio de la VNI conlleva una OR para fracaso de la VNI de 3,735.

## 4.15 ESTANCIA HOSPITALARIA Y MORTALIDAD

Los pacientes permanecieron hospitalizados una media de  $15,2 \pm 11,2$  días, mediana de 12 días (RIC 8-19) con un rango entre 0 y 109. La estancia media registrada en UCI fue de  $4,6 \pm 4,3$  días, mediana de 3 días (RIC 2-6) con un rango entre 0 y 50. Al alta de UCI se registraron 1032 (90,7%) pacientes vivos, mientras que 97 (9,3%) fueron éxitos. La evolución hospitalaria muestra 963 (84,6%) pacientes dados de alta a domicilio y 175 (15,4%) fallecidos. La mortalidad hospitalaria en los pacientes con éxito de la VNI fue del 6,4% ( $n = 64$ ) y del 81,6% ( $n = 111$ ) en los que fracasó la VNI ( $p < 0,001$ ). En 28 (2,5%) pacientes no se pudo realizar el seguimiento al año; de los 1110 pacientes con seguimiento, 372 (32,7%) habían fallecido al año.

## 4.16 COMPARACIÓN ENTRE PACIENTES SEGÚN LOS NIVELES DE ANHÍDRIDO CARBÓNICO

### 4.16.1 CLASIFICACIÓN POR GRUPOS SEGÚN ÍNDICE DE MASA CORPORAL, GÉNERO Y EDAD

El género masculino fue predominante en todos los grupos, siendo 59,7% ( $n = 111$ ) en normocápnicos, 57,2% ( $n = 223$ ) en hipocápnicos y 51,1% ( $n = 287$ ) en hipercápnicos. La distribución por géneros presentó diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,019$ ). La edad media en años de los diferentes grupos fue  $73,3 \pm 10,5$  entre los normocápnicos,  $73,3 \pm 11,2$  en hipocápnicos y  $75,4 \pm 8,9$  entre los pacientes hipercápnicos ( $p = 0,003$ ). El índice de masa corporal no mostró diferencias significativas entre los grupos ( $p = 0,197$ ), siendo  $29,1 \pm 5,3$  kg/m<sup>2</sup> entre los normocápnicos,  $28,4 \pm 4,6$  kg/m<sup>2</sup> entre los pacientes hipocápnicos y  $28,8 \pm 5,0$  kg/m<sup>2</sup> en el grupo de hipercápnicos.

### 4.16.2 FECHA DE INGRESO Y PROCEDENCIA EN LOS GRUPOS ANALIZADOS

En la Tabla 18 aparece desglosada por grupos la fecha de ingreso en UCI. Existe una relación estadísticamente significativa entre el mes de ingreso en UCI y los niveles de carbónico ( $p = 0,021$ ), mientras que los pacientes normocápnicos predominaba en el mes de mayo, los hipocápnicos en octubre y los hipercápnicos en enero.

En cuanto al año de ingreso, el número de pacientes normocápnicos predominan en el último periodo de tiempo analizado, mientras que los hipocápnicos e hipercápnicos predominaban en el segundo periodo de tiempo.

**Tabla 18.** Año y mes de ingreso por grupos.

	Normocápnicos (n = 186)		Hipocápnicos (n= 390)		Hipercápnicos (n = 562)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	
Año de ingreso							< 0,001
1997-2004	44	24	76	19	149	27	
2005-2012	62	33	164	42	243	43	
2013-2020	80	43	150	39	170	30	
Mes de ingreso							0,021
Enero	18	9,7	37	9,5	63	11,2	
Febrero	9	4,8	30	7,7	50	8,9	
Marzo	20	10,8	20	5,1	52	9,3	
Abril	20	10,8	28	7,2	48	8,5	
Mayo	22	11,8	31	7,9	41	7,3	
Junio	15	8,1	35	9,0	38	6,8	
Julio	15	8,1	28	7,2	53	9,4	
Agosto	19	10,2	35	9,0	33	5,9	
Septiembre	12	6,5	35	9,0	39	6,9	
Octubre	8	4,3	39	10,0	41	7,3	
Noviembre	16	8,6	24	6,2	49	8,7	
Diciembre	12	6,5	48	12,3	55	9,8	

(n: número; %: porcentaje)

No se han encontrado diferencias en la procedencia de los distintos grupos ( $p = 0,723$ ). Ingresaron desde urgencias el 65,2% de los normocápnicos ( $n = 121$ ), el 66,8% de los hipocápnicos ( $n = 260$ ) y el 66,9% de los hipercápnicos ( $n = 375$ ); el resto fueron ingresados desde planta de hospitalización (normocápnicos 38,4%,  $n = 65$ ; hipocápnicos 33,2%,  $n = 130$ ; hipercápnicos 33,1%,  $n = 187$ ).

4.16.3 FACTORES RELACIONADOS CON LA INSUFICIENCIA CARDIACA Y EVENTOS DESENCADENANTES DEL EDEMA AGUDO DE PULMÓN EN LOS GRUPOS ANALIZADOS

Presentaron agudización de insuficiencia cardíaca crónica el 43,5% de los pacientes normocápnicos (n = 81), el 36,7% de los pacientes hipocápnicos (n = 143) y el 53,2% de los pacientes hipercápnicos (n = 299). El resto de pacientes fueron diagnosticados de ICA *de novo* (56,5% normocápnicos, n = 105; 63,3% hipocápnicos, n = 247; 46,8% hipercápnicos, n = 263) [p < 0,001].

La fracción de eyección media de los diferentes grupos medida durante la primera hora de ingreso fue  $37,2 \pm 11,8\%$  en normocápnicos,  $35,6 \pm 11,1\%$  en hipocápnicos y  $36,9 \pm 12,2\%$  en el grupo de hipercápnicos (p = 0,198). En tabla 19 se compara la etiología y los factores precipitantes del episodio de ICA.

**Tabla 19.** Etiología del EAP y eventos desencadenantes por grupos

	Normocápnicos (n = 186)		Hipocápnicos (n = 390)		Hipercápnicos (n = 562)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	
Etiología							0,220
Miocardopatía	128	68,8	282	72,3	376	66,9	
Miocardopatía y valvulopatía	25	13,4	44	11,3	95	16,9	
Crisis HTA/arritmias	21	11,3	33	8,5	46	8,2	
Valvulopatía	12	6,5	31	7,9	45	8,0	
Desencadenante							
SCA	65	34,9	191	49,0	207	36,8	0,371
Crisis HTA	49	26,3	108	27,7	193	34,3	0,014
Taquiarritmia	62	33,3	100	25,6	154	27,4	0,268
Desconocido	32	17,2	57	14,6	93	16,5	0,925
Bradiarritmia	12	6,5	28	7,2	38	6,8	0,971
Infección	16	8,6	32	8,2	31	5,5	0,080
Tóxico	4	2,2	2	0,5	9	1,6	0,988

(HTA: hipertensiva; n: número; SCA: síndrome coronario agudo; %: porcentaje)

Entre los desencadenantes el único que presentó diferencias estadísticamente significativas fue la presencia de crisis hipertensiva, más frecuentes en el grupo de pacientes hipercápnicos. En cuanto a la etiología de la insuficiencia cardíaca, la miocardopatía fue la más frecuente en los tres grupos. La miocardopatía más

frecuente fue la cardiopatía isquémica, cuyas características en los diferentes grupos se describen en la Tabla 21.

**Tabla 21.** Características de la cardiopatía isquémica por grupos

	Normocápnicos (n = 186)		Hipocápnicos (n = 390)		Hipercápnicos (n = 562)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	
Cardiopatía previa	71	38,2	148	37,9	197	35,1	0,582
Tipo de SCA							0,655
SCACEST	27	41,5	88	46,1	95	45,9	
SCASEST	35	53,8	100	52,4	108	52,2	
Indeterminado	3	4,6	3	1,6	4	1,9	
Localización							0,446
Anterior	49	75,4	148	77,5	167	80,7	
Inferior	16	24,6	40	20,9	35	16,9	
Indeterminado	0	0	3	1,6	5	2,4	
Tipo de reperfusión primaria							0,306
ACTP	18	90,0	57	82,6	72	92,3	
Fibrinólisis	2	10,0	12	17,4	6	7,7	
Momento de la coronariografía							0,572
Inicial	16	29,1	54	31,4	73	39,2	
Tardía	37	67,3	115	66,9	112	60,2	
Ambas	2	3,6	3	1,7	1	0,5	
Vaso responsable de la clínica							0,047
TCI	2	3,6	26	15,1	16	8,6	
DA	33	60,0	87	50,6	122	65,6	
CD	11	20,0	34	19,8	27	14,5	
CX	9	16,4	25	14,5	21	11,3	
Vaso con lesiones significativas							
TCI	4	7,3	32	18,6	24	12,9	0,846
DA	39	70,9	130	75,6	146	78,5	0,239
CX	27	49,1	84	48,8	80	43,0	0,282
CD	22	40,0	69	40,1	66	35,5	0,398
Angioplastia	47	85,5	150	87,2	163	87,6	0,702

(ACTP: angioplastia primaria; CD: coronaria derecha; CX: coronaria circunfleja; DA: coronaria descendente anterior; n: número; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; SCA: síndrome coronario agudo; TCI: tronco coronario izquierdo; %: porcentaje dentro del nivel de CO<sub>2</sub>; n: número; %: porcentaje)

La presencia de valvulopatía presentó diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, aunque estas diferencias desaparecen al clasificar a los pacientes según el tipo de alteración valvular (Tabla 21).

**Tabla 21.** Tipos de valvulopatía por grupos.

	Normocápnicos (n = 186)		Hipocápnicos (n = 390)		Hipercápnicos (n = 562)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	
Valvulopatía	35	19	71	18,2	143	25,5	0,033
Tipo de valvulopatía							0,421
Estenosis mitral	0	0,0	0	0,0	3	0,8	
Insuficiencia mitral	14	40,0	36	50,7	75	53,6	
Estenosis aórtica	19	53,3	29	40,8	53	38,4	
Insuficiencia aórtica	2	6,7	5	7,0	6	4,0	
Insuficiencia mitral y aórtica	0	0,0	1	1,4	5	3,2	

(n: número; %: porcentaje)

#### 4.16.4 ANTECEDENTES Y TRATAMIENTO CRÓNICO PREVIO AL INGRESO EN UCI EN LOS GRUPOS ANALIZADOS

Los antecedentes clínicos de los pacientes según el nivel de PaCO<sub>2</sub> se muestran en la Tabla 22 y los tratamientos crónicos en la Tabla 23.

**Tabla 22.** Antecedentes por grupos.

	Normocápnicos		Hipocápnicos		Hipercápnicos		Valor p
	(n = 186)		(n = 390)		(n = 562)		
	n	%	n	%	n	%	
HTA	129	69,4	246	63,1	378	67,3	0,246
Diabetes mellitus	94	50,5	221	56,7	300	53,4	0,350
Dislipemia	75	40,3	148	37,9	219	39,0	0,858
Cardiopatía isquémica previa	71	38,2	148	37,9	197	35,1	0,582
Obesidad	66	35,5	106	27,2	177	31,5	0,109
Fibrilación auricular	55	29,6	86	22,1	151	26,9	0,101
Disfunción renal	43	23,1	65	16,7	113	20,1	0,158
Revascularización previa	46	64,8	84	56,8	94	47,7	0,009
EPOC	33	17,3	19	4,9	108	19,2	<0,001
Tabaquismo	31	16,7	51	13,1	93	16,5	0,299
Ex fumador	87	56,1	188	55,5	224	47,8	0,024
Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica	15	8,1	39	10,0	54	9,6	0,753
Inmunodepresión	10	5,4	32	8,2	26	4,6	0,068
Neoplasia	10	5,4	26	6,7	21	3,7	0,121
Cirrosis	2	1,1	3	0,8	4	0,7	0,660
VIH	0	0	1	0,3	1	0,2	0,746

(EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial; n: número; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; %: porcentaje)

La revascularización previa, los antecedentes de EPOC y tabaquismo previo presentaron diferencias por grupos estadísticamente significativas; los pacientes del grupo con hipocapnia presentaban un menor número de pacientes diagnosticados de EPOC con respecto a los otros dos grupos. De los pacientes obesos, presentaron obesidad mórbida el 4,8% de normocápnicos (n = 9); el 1,3% de hipocápnicos (n = 5) y el 3,6% de hipercápnicos (n = 20) [p = 0,956]. No se encontraron diferencias significativas en el resto de antecedentes.

**Tabla 23.** Tratamiento previo al ingreso en UCI por grupos.

	Normocápnicos (n = 186)		Hipocápnicos (n = 390)		Hipercápnicos (n = 562)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	
IECA/ARA II	119	64,0	213	54,6	356	63,3	0,014
Hipolipemiante	107	57,5	226	57,9	314	55,9	0,800
Ácido acetil salicílico	75	40,3	153	39,1	210	37,4	0,721
Betabloqueante	71	38,2	140	35,9	198	35,2	0,769
Diurético	56	31,1	82	21,0	219	39,0	<0,001
Anticoagulante	51	27,1	81	20,8	138	24,6	0,174
Digoxina	40	21,5	70	17,9	117	20,8	0,466
Otro antiagregante	30	16,1	51	13,1	54	9,6	0,038
Diurético ahorrador de potasio	18	9,7	18	4,6	48	8,5	0,032
Antagonista del calcio	18	0,7	31	7,9	35	6,2	0,258
Nltras	3	1,6	14	3,6	17	3,0	0,427

(IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II: antagonista del receptor de angiotensina II; n: número; %: porcentaje)

Entre los tratamientos crónicos de los pacientes se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la toma de IECAS/ARA II, diuréticos de asa, diuréticos ahorradores de potasio y antiagregantes diferentes a la aspirina.

#### 4.16.5 SITUACIÓN FUNCIONAL PREVIA Y GRADO DE DEPENDENCIA EN LOS GRUPOS ANALIZADOS.

Al ingreso en UCI el 77,4% de los pacientes normocápnicos (n = 144), el 82,6% de los pacientes hipocápnicos (n = 322) y el 68% de los pacientes hipercápnicos (n = 382) presentaban un estado funcional grado I-II de la NYHA. Los restantes presentaron grado III-IV (22,6% de los normocápnicos, n = 42; 17,4% de los hipocápnicos, n = 68; 32% de los hipercápnicos, n = 180).

Las diferencias entre los grupos fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ), mostrando una peor situación funcional los pacientes hipercápnicos. El índice de Charlson presentó una mediana de dos en los pacientes normocápnicos (RIC 1-2); uno en los hipocápnicos (RIC 1-2) y dos en los hipercápnicos (RIC 1-2) ( $p = 0,115$ ).

Se registraron como independientes para todas o la mayoría de las actividades básicas de la vida diaria el 89,8% de los pacientes normocápnicos ( $n = 167$ ), el 87,7% de los pacientes hipocápnicos ( $n = 342$ ) y el 85,4% de los pacientes hipercápnicos ( $n = 480$ ); el resto presentaron dependencia para dos o tres actividades básicas de la vida diaria (10,2% de normocápnicos,  $n = 19$ ; 12,3% de hipocápnicos,  $n = 48$ ; 14,6% de hipercápnicos,  $n = 82$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en relación con el grado de dependencia previa ( $p = 0,263$ ).

Se estableció orden de no intubación en el 9,1% ( $n = 17$ ) de los pacientes normocápnicos, el 14,9% ( $n = 58$ ) de los hipocápnicos y el 15,7% ( $n = 88$ ) de los hipercápnicos ( $p = 0,050$ ).

#### **4.16.6 CARACTERÍSTICAS DEL VENTILADOR Y DURACIÓN DE LA TERAPIA CON VNI EN LOS GRUPOS ANALIZADOS**

Las principales características de la ventilación no invasiva se muestran en la Tabla 24.

**Tabla 24.** Modo ventilatorio, tipo de ventilador e interfaz utilizada por grupos.

	Normocápnicos (n=186)		Hipocápnicos (n=390)		Hipercápnicos (n=562)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	
Modo ventilatorio inicial							<0,001
BIPAP	167	89,8	336	86,2	550	97,9	
CPAP	19	10,2	54	13,8	12	2,1	
Modo ventilatorio final							<0,001
BIPAP	159	85,5	329	84,4	525	93,4	
CPAP	27	14,5	61	15,6	37	6,6	
Tipo de ventilador							0,120
VISION <sup>®</sup>	158	84,9	350	89,7	483	85,9	
ST-D <sup>®</sup>	12	6,5	9	2,3	23	4,1	
V60 <sup>®</sup>	16	8,6	31	7,9	56	10	
Interfaz al inicio							0,509
Total face	-	-	2	0,5	4	0,7	
Oronasal	186	100	388	99,5	558	99,3	
Interfaz al finalizar							0,914
Total face	2	1,1	3	0,8	7	1,2	
Oronasal	184	98,9	386	99	554	98,6	
Nasal	0	0	1	0,3	1	0,2	

(BIPAP: Bilevel Positive AirwayPressure; CPAP: Continuous Positive AirwayPressure;  
n: número; %: porcentaje)

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el modo ventilatorio, siendo más frecuente la ventilación con doble nivel de presión en los pacientes hipercápnicos. El tipo de ventilador y la interfaz con la que se realizó la terapia no presentaron diferencias entre los grupos. La duración de la VNI, así como los parámetros empleados durante la misma se muestra en la Tabla 24.

**Tabla 24.** Duración de la ventilación y parámetros utilizados.

	<b>Normocápnicos</b> (n = 158)	<b>Hipocápnicos</b> (n = 361)	<b>Hipercápnicos</b> (n = 490)	<b>Valor p</b>
	Media ± DE/ mediana (RIC)	Media ± DE/ mediana (RIC)	Media ± DE/ mediana (RIC)	
Horas de VNI	12 (6-20)	12 (6-24)	12 (6-24)	0,162
IPAP inicio, cmH <sub>2</sub> O	14,6 ± 1,1	14,7 ± 1,3	15,4 ± 2,1	<0,001
IPAP máxima, cmH <sub>2</sub> O	15,3 ± 1,9	15,7 ± 2,0	16,6 ± 2,6	<0,001
EPAP inicio, cmH <sub>2</sub> O	7,2 ± 0,8	7,0 ± 0,8	7,2 ± 0,9	0,012
EPAP máxima, cmH <sub>2</sub> O	7,7 ± 1,1	7,6 ± 1,2	7,7 ± 1,2	0,234
FiO <sub>2</sub> inicio, %	72,0 ± 21,0	66,0 ± 19,0	71,0 ± 21,0	<0,001
FiO <sub>2</sub> máxima, %	74,0 ± 21,0	70,0 ± 19,9	76,1 ± 21,2	0,004
Mínimas fugas, L/min	21,9 ± 7,4	22,6 ± 7,4	21,9 ± 7,8	0,630
Media de fugas, L/min	32,4 ± 7,2	33,1 ± 7,3	32,6 ± 7,6	0,567

(cmH<sub>2</sub>O: centímetros de agua; DE: desviación estándar; EPAP: presión positiva al final de espiración en respiración espontánea; FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno; IPAP: presión positiva inspiratoria en vía aérea; n: número; L/min: litros por minuto; VNI: ventilación no invasiva; %: porcentaje)

Los pacientes hipercápnicos precisaron mayor duración de la terapia, así como presiones y fracción inspirada de oxígeno mayor que el resto de pacientes.

#### **4.16.7 PARÁMETROS GASOMÉTRICOS, CONSTANTES VITALES Y SITUACIÓN NEUROLÓGICA POR GRUPOS AL INICIO Y A LA HORA DE TRATAMIENTO CON VNI**

En la Tabla 25 se describen los principales parámetros fisiológicos analizados al inicio y tras una hora de terapia.

**Tabla 25.** Constantes vitales y parámetros gasométricos por grupos.

	<b>Normocápnicos</b> (n=186)	<b>Hipocápnicos</b> (n=390)	<b>Hipercápnicos</b> (n=562)	<b>Valor p</b>
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
<b>Frecuencia respiratoria (rpm)</b>				
Inicio	36,4 ± 3,8	36,6 ± 3,5	36,9 ± 5,8	0,297
Una hora VNI	29,7 ± 3,4	30,2 ± 3,7	29,3 ± 4,7	0,010
<b>Frecuencia cardíaca (lpm)</b>				
Inicio	114,4 ± 31,9	108,1 ± 30,2	109,1 ± 30,6	0,089
Una hora VNI	98,4 ± 20,7	99,5 ± 20,4	97 ± 18,4	0,172
<b>Presión arterial sistólica (mmHg)</b>				
Inicio	161,4 ± 40,1	158,6 ± 40,1	169,4 ± 41,2	0,001
Una hora VNI	143,6 ± 21,6	143,5 ± 20,1	147,6 ± 22,0	0,010
<b>Presión arterial media (mmHg)</b>				
Inicio	94,9 ± 22,7	93,8 ± 25,0	100,9 ± 26,5	0,001
Una hora VNI	76,7 ± 12,4	78,4 ± 13,6	80,3 ± 12,9	0,007
<b>Escala Coma Glasgow</b>				
Inicio	14,9 ± 0,1	14,9 ± 0,1	13,5 ± 2,6	0,001
Una hora VNI	15 ± 0,0	15 ± 0,0	14,7 ± 1,0	0,001
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (mmHg)</b>				
Inicio	125,5 ± 31,3	133,9 ± 30,4	126,3 ± 35,3	0,001
Una hora VNI	162,1 ± 39,1	168,5 ± 34,4	168,0 ± 35,2	0,137
<b>pH</b>				
Inicio	7,34 ± 0,06	7,43 ± 0,06	7,22 ± 0,10	0,001
Una hora VNI	7,35 ± 0,04	7,39 ± 0,04	7,29 ± 0,07	0,001
<b>PaCO<sub>2</sub>(mmHg)</b>				
Inicio	40,3 ± 3,3	28,2 ± 3,4	65,5 ± 16,6	0,001
Una hora VNI	36,1 ± 4,2	32,1 ± 3,5	53,9 ± 15,5	0,001
<b>CO<sub>3</sub>H<sup>-</sup> (mEq/l)</b>				
Inicio	24,4 ± 4,5	22,9 ± 3,3	25,6 ± 4,6	0,001
Una hora VNI	24,5 ± 5,7	22,6 ± 3,7	25,9 ± 6,2	0,001
<b>Lactato sérico (mmols/L)</b>				
Inicio	1,5 ± 0,7	1,7 ± 0,8	1,5 ± 0,7	0,001
Una hora VNI	1,4 ± 0,7	1,6 ± 0,8	1,4 ± 0,7	0,001
HACOR 1 hora de VNI	3 (2-4)	3 (2-5)	4 (2-6)	0,190

*(DE: desviación estándar; FiO2: fracción inspirada de oxígeno; LPM: latidos por minuto; mEq/l: miliequivalentes por litro; mmHg: milímetros de mercurio; mmols/L: milimoles por litro; n: número; PaCO2: presión arterial de CO2; PaO2: presión arterial de oxígeno; RPM: respiraciones por minuto; VNI: ventilación no invasiva; %: porcentaje)*

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en todos los valores gasométricos. En cuanto a las constantes vitales, se encontraron diferencias en la tensión arterial sistólica y media al inicio de la terapia y tras una hora de tratamiento. La situación neurológica de los pacientes hipercápnicos al inicio y tras una hora de tratamiento presentó valores más bajos que en el resto de grupos.

#### **4.16.8 MARCADORES ANALÍTICOS, INFLAMATORIOS, BIOMARCADORES Y BALANCE HÍDRICO EN LOS GRUPOS ANALIZADOS**

Ninguno de los marcadores analizados presentó diferencias por grupos estadísticamente significativas; tampoco mostró diferencias el balance hídrico entre los grupos analizados. Se registró hiponatremia en el 5,9% de los normocápnicos (n = 11), el 5,6% de los hipocápnicos (n = 22) y el 6,8% de los hipercápnicos (n = 38) (p = 0,558). Presentaron hiperpotasemia el 1,1% de normocápnicos (n = 2), 1,3% de hipocápnicos (n = 5) y 1,1% de hipercápnicos (n = 6) (p = 0,911) e hipopotasemia en el 10,8% de los normocápnicos (n = 20), 10,3% de los hipocápnicos (n = 40) y 11,4% de los hipercápnicos (n = 64) (p = 0,697). Se registró anemia en el 23,7% de los normocápnicos (n = 44), el 26,7% de los hipocápnicos (n = 104) y el 24% de los hipercápnicos (n = 135) (p = 0,817). El balance fue negativo en el 98,4% de los normocápnicos (n = 183), el 97,4% de los hipocápnicos (n = 380) y el 97,5% de los hipercápnicos (n = 648) (p = 0,585). Los principales marcadores analíticos son presentados en la Tabla 26.

**Tabla 26.** Marcadores analíticos, inflamatorios, biomarcadores y balance hídrico por grupos.

	<b>Normocápnicos (n = 186)</b>	<b>Hipocápnicos (n = 390)</b>	<b>Hipercápnicos (n = 562)</b>	<b>Valor p</b>
	Media ± DE/ mediana (RIC)	Media ± DE/ mediana (RIC)	Media ± DE/ mediana (RIC)	
Troponina I máxima (ng/ml)	0,1 (0,1-4)	0,3 (0,1-16)	0,1 (0,1-5)	0,003
CPK-Mb máxima (ng/ml)	2,8 (2-16)	4,1 (2-25)	2,8 (2-18)	0,074
PCR máxima (mg/dl)	28 (18-35)	31 (18-44)	28 (18-36)	0,307
Na al inicio VNI, (mEq/L)	136,7 ± 5,0	137,6 ± 5,3	136,9 ± 5,3	0,118
K al inicio VNI, (mEq/L)	4,1 ± 0,5	4,1 ± 0,5	4,1 ± 0,5	0,842
Hb al inicio VNI, (gr/L)	13,1 ± 1,3	13,2 ± 1,4	13,3 ± 1,4	0,901
NT-ProBNP al inicio VNI (pg/ml)	4363 ± 2899	4588 ± 2776	4176 ± 26664	0,177
Balance (litros)	-1,9 ± 0,1	-1,9 ± 0,1	-1,9 ± 0,1	0,702

Las variables cuantitativas se muestran como media ± desviación estándar o mediana (RIC)

*(CPK-Mb: isoenzima MB de la creatinfosfoquinasa; DE: desviación estándar; gr/L: gramo por litro; Hb: hemoglobina, K: potasio; mEq/L: miliequivalentes por litro; ng/ml: nanogramos por mililitro; mg/dl: miligramos por decilitro; Na: sodio; NT-ProBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético tipo B; n: número; PCR: proteína C reactiva; pg/ml: picogramo por mililitro; RIC: rango intercuartílico; VNI: ventilación no invasiva)*

#### 4.16.9 COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LA VNI EN LOS GRUPOS ANALIZADOS

Presentaron complicaciones relacionadas con la VNI el 12,9% de los pacientes normocápnicos (n = 24), el 16,7% de los hipocápnicos (n = 65) y el 18% de los hipercápnicos (n= 101). Las diferencias entre los tres grupos no fueron estadísticamente significativas (p= 0,127), siendo más frecuente la aparición de complicaciones en el grupo de pacientes hipercápnicos. En la Tabla 27 se describe el tipo de complicaciones en los tres grupos analizados.

**Tabla 27.** Complicaciones durante la VNI por grupos.

	Normocápnicos		Hipocápnicos		Hipercápnicos		Valor p
	(n = 186)		(n = 390)		(n = 562)		
	n	%	n	%	n	%	
Lesión cutánea nasofrontal	17	9,1	52	13,3	71	12,6	0,339
Necrosis cutánea	3	1,6	9	2,3	8	1,4	0,586
Irritación ocular	8	4,3	16	4,1	27	4,8	0,869
Claustrofobia-Intolerancia	7	3,8	17	4,4	31	5,5	0,542
Intolerancia total	1	0,5	5	1,3	5	0,9	0,671
Drogas para la intolerancia	6	3,5	11	2,8	20	3,2	0,645
Distensión gástrica	3	1,6	8	2,2	12	2,1	0,907
SCA	2	1,1	9	2,3	6	1,1	0,146
Vómitos	0	0,0	8	2,1	6	1,1	0,146
Neumonía	1	0,5	2	0,5	2	0,4	0,915
Neumotórax	1	0,5	0	0,0	3	0,5	0,351
Otalgia	1	0,5	2	0,5	6	1,1	0,360
Broncoaspiración	0	0,0	2	0,5	0	0,0	0,359

(n: número; SCA: síndrome coronario agudo; %: porcentaje)

#### 4.16.10 COMPLICACIONES INFECCIOSAS DURANTE EL INGRESO EN UCI EN LOS GRUPOS ANALIZADOS

Desarrollaron infección nosocomial durante su estancia en UCI el 5,9% de los pacientes normocápnicos (n = 11), el 7,2% de los hipocápnicos (n=28) y el 6,6% de los hipercápnicos (n=37) (p=0,887). En la Tabla 28 se describe el tipo de infección en los tres grupos analizados.

**Tabla 28.** Complicaciones infecciosas durante el ingreso en UCI por grupos.

	Normocápnicos (n = 186)		Hipocápnicos (n = 390)		Hipercápnicos (n = 562)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	
Bacteriemia primaria	2	1,1	5	1,3	7	1,2	0,892
Neumonía nosocomial en paciente no intubado	1	0,5	2	0,5	2	0,4	0,693
Neumonía asociada a ventilación mecánica	3	1,6	3	0,8	0	0,0	0,006
Infección del tracto urinario	3	1,6	9	2,3	12	2,1	0,766
Síndrome febril tratado con antibióticos	4	2,2	12	3,1	18	3,2	0,516
Otra infección nosocomial	0	0,0	2	0,5	0	0,0	0,524

(n: número; % porcentaje)

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número de pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica, siendo más frecuente en el grupo de pacientes normocápnicos. El resto de complicaciones infecciosas no presentó diferencias entre los grupos.

#### 4.16.11 DISPOSITIVOS INVASIVOS Y TRATAMIENTO EMPLEADO DURANTE LA ESTANCIA EN UCI EN LOS GRUPOS ANALIZADOS

En la Tabla 29 se describen los principales fármacos cardiovasculares empleados en los pacientes analizados.

**Tabla 29.** Fármacos cardiovasculares empleados durante la estancia en UCI y el tratamiento con VNI por grupos.

	Normocápnicos (n = 186)		Hipocápnicos (n = 390)		Hipercápnicos (n = 562)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	
Furosemida	158	100	361	100	490	100	
Nitratos intravenosos	159	85,5	341	87,4	521	92,7	0,001
Betabloqueantes	146	78,5	332	85,1	461	82,0	0,617
IECA/ARA II	155	83,3	331	84,9	454	80,8	0,222
Ácido acetilsalicílico	103	55,4	246	63,1	335	59,6	0,624
Estatinas	105	56,5	246	63,1	328	58,4	0,913
Otro antiagregante	71	38,2	188	48,2	208	37,0	0,159
Digoxina	48	25,8	90	23,1	130	23,1	0,537
Anticoagulantes orales	51	27,4	84	21,5	145	25,8	0,890
Noradrenalina	31	16,7	86	22,1	94	16,7	0,489
Ionotropos	16	8,6	60	15,4	68	12,1	0,855
Dobutamina	13	6,9	53	13,3	59	9,4	
Levosimendan	1	0,3	4	0,8	3	0,3	
Ambos	2	0,6	3	0,5	6	1,0	
Antagonistas del calcio	13	7,0	30	7,7	42	7,5	0,889
Eplerenona	18	9,7	28	7,2	45	8,0	0,651
Nitropusiato sódico	4	1,2	5	1,1	13	2,1	0,604

(ARA II: antagonista de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; n: número; %: porcentaje)

La administración de nitratos intravenosos presentó diferencias significativas, siendo más frecuente en el grupo de pacientes hipercápnicos. No se encontraron diferencias significativas en el resto de fármacos cardiovasculares administrados. Los dispositivos invasivos empleados, así como la nutrición y terapias especiales utilizadas durante la estancia en UCI son mostrados en la Tabla 30.

**Tabla 30.** Dispositivos invasivos, nutrición y terapias especiales por grupos.

	Normocápnicos (n = 186)		Hipocápnicos (n = 390)		Hipercápnicos (n = 562)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	
Sonda urinaria	134	72,0	311	79,7	422	75,1	0,885
Catéter venoso central	80	43,0	203	52,1	234	41,6	0,176
Sonda nasogástrica	20	10,8	59	15,1	54	9,6	0,215
Nutrición enteral	12	6,5	33	8,5	24	4,3	0,070
Monitorización invasiva	8	4,3	27	6,9	18	3,2	0,154
Catéter arterial	8	4,3	22	5,6	23	4,1	0,633
Sistema de alto flujo O2	13	7,0	25	6,4	20	3,6	0,027
Nutrición parenteral	1	0,5	6	1,5	6	1,1	0,791
TCRR	2	1,1	7	1,8	0	0,0	0,025
Traqueostomía	3	1,6	1	0,3	2	0,4	0,099
Corticoides	0	0,0	15	4,2	37	6,5	0,001
Marcapasos provisional	9	4,8	16	4,1	26	4,6	0,977
Marcapasos definitivo	5	2,7	10	2,6	20	3,6	0,466
Transfusión de hemoderivados	8	4,3	24	6,2	19	3,4	0,258
Hematíes	7	3,8	22	5,6	17	3,0	0,291
Plaquetas	2	1,1	10	2,6	3	0,5	0,165
Plasma fresco	0	0,0	1	0,3	4	0,7	0,155

(DE: desviación estándar; O2: oxígeno; TCRR: técnicas continuas de reemplazo renal; n: número, %: porcentaje)

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el uso de sistema de alto flujo, técnicas continuas de reemplazo renal y el tratamiento con corticoides. En el resto de dispositivos, la nutrición artificial y la necesidad de transfusión, las diferencias entre los grupos no presentaron significación estadística.

#### **4.16.12 NIVEL DE GRAVEDAD Y DESARROLLO DEL SÍNDROME DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA EN LOS GRUPOS ANALIZADOS**

El nivel de gravedad de los diferentes grupos medido mediante los índices SAPS II y APACHE II presentó diferencias estadísticamente significativas, siendo mayores en el grupo de pacientes hipercápnicos. El índice SOFA muestra mayor disfunción en el grupo de pacientes hipercápnicos (Tabla 31).

**Tabla 31.** Nivel de gravedad y desarrollo del síndrome de disfunción orgánica por grupos.

	<b>Normocápnicos</b> (n=186)	<b>Hipocápnicos</b> (n=390)	<b>Hipercápnicos</b> (n=562)	<b>Valor p</b>
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
SAPS II	38,9 ± 9,6	37,9 ± 10,5	40,6 ± 10,3	0,001
APACHE II	18,6 ± 5,5	17,8 ± 5,7	20,7 ± 6,1	0,001
SOFA al ingreso	4,1 ± 1,4	4,3 ± 1,7	4,8 ± 1,9	0,002
SOFA máximo VNI	4,7 ± 2,4	4,9 ± 2,8	5,6 ± 2,7	0,153
SOFA máximo en UCI	4,9 ± 2,6	5,4 ± 3,4	5,8 ± 3,0	0,005

(APACHE II: *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*; DE: desviación estándar; SAPS II: *Simplified Acute Physiologic Score II*; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment Score*; n: número; UCI: unidad de cuidados intensivos; VNI: ventilación no invasiva)

#### **4.16.13 FRACASO DE LA VNI, NECESIDAD DE INTUBACIÓN OROTRAQUEAL, ESTANCIA HOSPITALARIA Y MORTALIDAD POR GRUPOS.**

La evolución de los pacientes en el hospital se muestra en la Tabla. El fracaso de la VNI fue más frecuente en los pacientes hipocápnicos (15,4%), seguido del grupo hipercápnico (10,7%) y normocápnico (8,6%). El motivo de fracaso no difirió entre los grupos analizados. La estancia en UCI difirió de forma significativa entre los pacientes de los tres grupos ( $p < 0,001$ ). La mediana en días fue de 3 (RIC 2-6) para los pacientes normocápnicos, 4 (RIC 2-6) para los pacientes hipocápnicos y 3 (RIC 2-5) para los pacientes hipercápnicos. En cuanto a la estancia hospitalaria las diferencias no resultaron estadísticamente significativas ( $p = 0,109$ ), siendo la mediana de 14 días (RIC 9-19) en el grupo de normocápnicos, 13 días (RIC 8-20) en el grupo de hipocápnicos y 12 días (RIC 8-20) entre los hipercápnicos.

**Tabla 32.** Fracaso de la terapia con VNI, necesidad de IOT, estancia hospitalaria y mortalidad por grupos.

	Normocápnicos (n = 186)		Hipocápnicos (n = 390)		Hipercápnicos (n = 562)		Valor p
Fracaso de la VNI, n (%)	16	8,6	60	15,4	60	10,7	0,027
Motivo del fracaso de la VNI, n (%)							0,781
Incapacidad de corregir hipoxia	13	8,0	35	9,4	33	6,5	
Inestabilidad hemodinámica	0	0,0	14	3,9	11	2,2	
Taquipnea persistente	1	0,6	5	1,4	4	0,8	
No manejo de secreciones	0	0,0	1	0,3	3	0,6	
Complicación (vómito o intolerancia)	1	0,6	1	0,3	3	0,6	
Necesidad de IOT, n (%)	8	5,1	36	9,7	25	4,7	0,212
Estancia en UCI, días	3	2-6	4	2-6	3	2-5	< 0,001
Mortalidad en UCI, n (%)	10	5,4	45	11,5	51	9,1	0,057
Estancia hospitalaria, días	14	9-19	13	8-20	12	8-18	0,106
Mortalidad hospitalaria, n (%)	19	10,2	73	18,7	83	14,8	0,026
Mortalidad al año, n (%)	54	29	134	34,4	184	32,7	0,367
Readmisión al año, n (%)	60	32,3	117	30	184	37,2	0,631

(IOT: intubación orotraqueal; n: número; PCR: parada cardiorrespiratoria; UCI: unidad de cuidados intensivos; VNI: ventilación no invasiva; %: porcentaje)

Se encontró una mayor mortalidad tanto en UCI como durante la estancia hospitalaria entre los pacientes que presentaron hipocapnia al ingreso, seguidos de los hipercápnicos y por último los normocápnicos. La mortalidad al año del alta hospitalaria y la readmisión en UCI no presentaron diferencias significativas entre los 3 grupos.

#### 4.17 COMPARACIÓN DE DATOS DEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS Y ANALÍTICOS POR GRUPOS MEDIANTE UN ANÁLISIS DE PROPENSIÓN

La comparación de los tres grupos analizados, cuando se aparean los pacientes mediante variables relacionadas con la evolución, se muestran en la Tablas 33 y 34.

**Tabla 33.** Comparación de datos demográficos, clínicos mediante un análisis de propensión.

	<b>Normocápnicos</b> (n = 186)	<b>Hipocápnicos</b> (n = 390)	<b>Hipercápnicos</b> (n = 562)	<b>Valor p</b>
Edad, años	73,0 ± 9,9	72,6 ± 11,6	72,4 ± 9,5	0,846
Sexo masculino, n (%)	98 (59,3)	97 (58,8)	94 (57,1)	0,707
Obesidad, n (%)	58 (35)	41 (25)	52 (31,4)	0,571
EPOC, n (%)	30 (18,6)	7 (4,3)	34 (20,7)	0,611
NYHA III-IV, n (%)	41 (25)	29 (17,9)	55 (33,6)	0,100
Orden de no IOT, n (%)	14 (8,6)	17 (10,7)	10 (6,4)	0,522
Procedencia, n (%)				0,051
Urgencias	107 (65)	113 (68,6)	124 (75,7)	
Hospitalización	57 (35)	51 (31,4)	40 (24,3)	
FEVI al ingreso	36,7 ± 11,6	37,6 ± 11,6	35,7 ± 12,2	0,402
Fracaso VNI, n (%)	15 (9,1)	22 (13,3)	8 (4,8)	0,028
Horas VNI	10 (6-16)	10 (6-20)	8 (6-16)	0,642
Complicaciones VNI, n (%)	21 (12,7)	27 (16,4)	29 (17,6)	0,225
Necesidad de IOT, n (%)	9 (5,7)	15 (9,3)	2 (1,4)	0,015
HACOR 1 hora VNI	3 (2-4)	4 (2-6)	4 (2-5)	0,417
SOFA al ingreso	4,2 ± 1,5	4,2 ± 1,8	4,5 ± 1,9	0,186
SOFA máximo VNI	5,0 ± 2,2	5,5 ± 3,3	4,6 ± 2,2	0,009
SOFA máximo	5,2 ± 2,5	5,7 ± 3,7	4,9 ± 2,3	0,048
SAPS II	38,2 ± 9,5	38,4 ± 10,7	39,7 ± 9,6	0,380
Estancia UCI, días	3 (2-6)	4 (2-6)	2 (1-2)	0,032
Estancia hospital, días	13 (9-19)	13 (8-19)	12 (8-18)	0,440
Mortalidad UCI, n (%)	9 (5,5)	13 (7,9)	6 (3,6)	0,475
Mortalidad hospital, n (%)	16 (9,7)	25 (15,2)	11 (6,7)	0,370
Mortalidad 1 año, n (%)	45 (27,4)	54 (34,3)	20 (12,6)	< 0,001
Readmisión 1 año, n (%)	49 (33,1)	54 (39,4)	39 (26,7)	0,247

Las variables cuantitativas se muestran como media ± desviación estándar o mediana (RIC)

(DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo medida por ecocardiografía; HACOR: Heart rate, Acidosis, Consciousness, Oxygenation, Respiratoryrate; IC: insuficiencia cardiaca ; IOT: intubación orotraqueal; NYHA: New York Heart Association; n: número; 189

SAPS: Simplified Acute Physiology Score; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; UCI: unidad de cuidados intensivos; VNI: ventilación no invasiva; %: porcentaje.)

**Tabla 34.** Comparación de datos demográficos, clínicos y analíticos por grupos mediante un análisis de propensión entre pacientes hipocápnicos y no hipocápnicos.

	<b>No hipocápnicos</b> (n = 330)	<b>Hipocápnicos</b> (n = 165)	<b>Valor p</b>
Edad, años	73,0 ± 9,9	72,6 ± 11,6	0,715
Sexo masculino, n (%)	197 (59,7)	97 (58,8)	0,846
Obesidad, n (%)	115 (34,8)	50 (30,3)	0,312
EPOC, n (%)	63 (19,1)	8 (4,8)	< 0,001
NYHA III-IV, n (%)	86 (26,1)	29 (17,9)	0,015
Orden de no IOT, n (%)	18 (5,5)	9 (5,5)	1
Procedencia, n (%)			0,946
Urgencias	221 (67)	110 (66,7)	
Hospitalización	109 (33)	55 (33,3)	
FEVI al ingreso	36,2 ± 12,2	37,6 ± 11,6	0,185
Fracaso VNI, n (%)	23 (7,0)	22 (13,3)	0,020
Horas VNI	9 (6-16)	10 (6-20)	0,479
Complicaciones VNI, n (%)	50 (15,2)	27 (16,4)	0,726
Necesidad IOT, n (%)	13 (3,9)	20 (12,1)	0,001
HACOR 1 hora VNI	3 (2-5)	4 (2-6)	0,023
SOFA al ingreso	4,3 ± 1,7	4,2 ± 1,8	0,406
SOFA máximo VNI	4,8 ± 2,2	5,5 ± 3,3	0,019
SOFA máximo	5,0 ± 2,4	5,7 ± 3,7	0,043
SAPS II	38,7 ± 9,7	38,3 ± 10,5	0,656
Estancia UCI, días	3 (2-5)	4 (2-6)	0,023
Estancia hospital, días	12 (9-18)	13 (8-19)	0,972
Mortalidad UCI, n (%)	15 (4.5)	13 (7.9)	0.130
Mortalidad hospital, n (%)	27 (8.2)	25 (15.2)	0.017
Mortalidad 1 año, n (%)	65 (20.1)	54 (33.3)	0.001
Readmisión 1 año, n (%)	88 (29.9)	54 (39.4)	0.051

Las variables cuantitativas se muestran como media  $\pm$  desviación estándar o mediana (RIC)

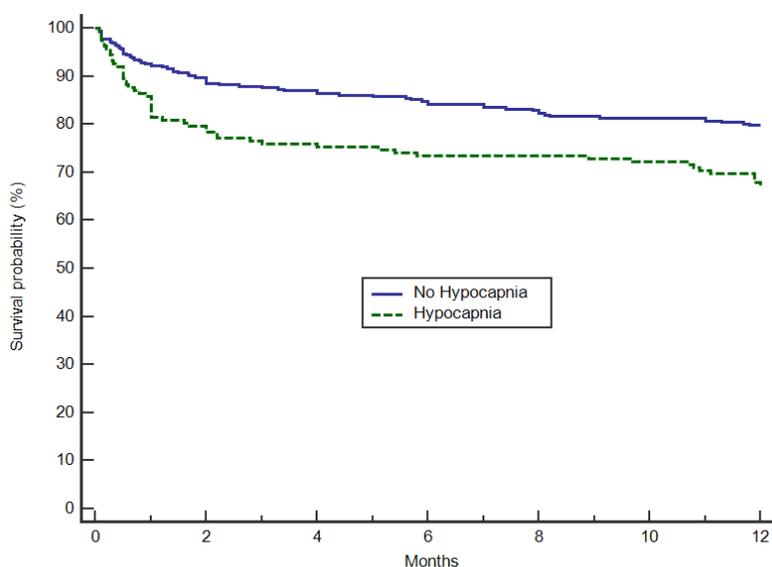
*(DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo medida por ecocardiografía; HACOR: Heart rate, Acidosis, Consciousness, Oxygenation, Respiratory rate; IC: insuficiencia cardíaca ; IOT: intubación orotraqueal; NYHA: New York Heart Association; n: número; SAPS: Simplified Acute Physiology Score; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; UCI: unidad de cuidados intensivos; VNI: ventilación no invasiva; %: porcentaje.)*

En el grupo de pacientes hipocápnicos la tasa de fracaso de la VNI fue mayor, comparado con los otros dos grupos, así como la necesidad de IOT. También se observó en este grupo un mayor índice de SOFA y mayor estancia en UCI. Cuando se realiza el análisis de propensión comparando entre pacientes hipocápnicos y no hipocápnicos, se observan diferencias estadísticamente significativas en otras variables en las que antes no se observaban, como la clase NYHA III-IV, mortalidad tras 1 año de hospitalización y rehospitalización.

La OR de mortalidad en UCI para el grupo hipocápnico fue de 0,55 (IC-95% = 0,26 a 1,99). La OR de mortalidad hospitalaria para el grupo hipocápnico fue de 0,52 (IC-95% = 0,29 a 0,93).

Las curvas de supervivencia al año comparando la mortalidad al año entre los pacientes con hipocapnia inicial frente a los no hipocápnicos, en la cohorte seleccionada con las variables ajustadas por el análisis de la propensión, se muestra en la Figura 2. La hazard ratio para mortalidad al año fue de 1,80 (IC-95% = 1,22 a 2,65) [p < 0,001] para el grupo hipocápnico.

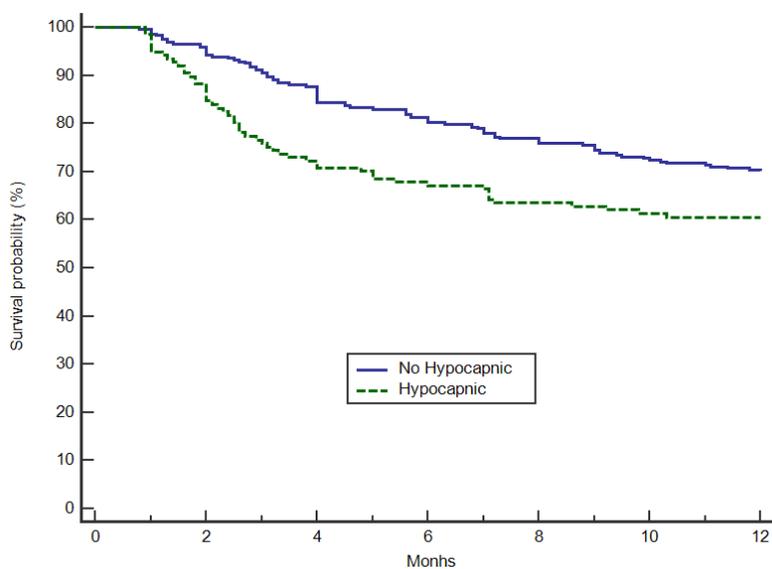
**Figura 2.** Mortalidad al año del alta hospitalaria. Comparación entre pacientes hipocápnicos y no hipocápnicos.



**Figura 2.** Mortalidad al año del alta hospitalaria.

La hazard ratio para reingreso hospitalario al año, en el grupo con hipocapnia, fue de 1,51 (IC-95% = 1.05–2.17) [p = 0.015].

**Figura 3.** Readmisión en el hospital al año del alta hospitalaria. Comparación entre pacientes hipocápnicos y no hipocápnicos.



**Figura 3.** Readmisión al año del alta Hospitalar



## **5. DISCUSIÓN**

## 5. DISCUSIÓN

### 5.1 GENERALIDADES

La insuficiencia cardiaca aguda es una emergencia médica común, que en muchos casos precisa de hospitalización, alcanzando entonces una mortalidad hospitalaria elevada, de hasta el 20% (11,20,29,64,197,198). El tratamiento de esta patología se basa en dos premisas fundamentales, por un lado, establecer unas medidas de soporte orgánico que garanticen una oxigenación tisular adecuada y, por otro lado, tratar la causa que origina el cuadro clínico.

En el episodio de ICA se genera una espiral de hipoxia, hipoperfusión tisular y acidosis láctica que va creciendo exponencialmente, con un consumo de oxígeno que aumenta hasta veinte veces. Los pacientes que no responden a la terapia inicial, a menudo requieren otras terapias, ya que la estabilización temprana de la ventilación y oxigenación deben lograrse rápidamente para intentar frenar la progresión del fallo orgánico que puede llevar al fallecimiento del paciente (45).

Para conseguir la estabilización, el paciente debe presentar en sangre arterial una pO<sub>2</sub> mayor de 70 mmHg, correspondiente a una SpO<sub>2</sub> entre 94-98%, además de la normalización de la frecuencia respiratoria y los datos de hipoperfusión (45,74). Para conseguir este objetivo, además de la aplicación de oxigenoterapia, se utilizan en la actualidad diferentes dispositivos que aplican presión positiva sin necesidad de intubación endotraqueal, favoreciendo el reclutamiento alveolar y la resolución del edema pulmonar. Esta terapia utiliza una interfaz que generalmente es una mascarilla nasal, facial o un casco, a través de la cual se administra un flujo de aire hacia el sistema respiratorio. Los dispositivos se pueden utilizar de manera secuencial o alternarlos entre ellos, y las modalidades que se emplean son fundamentalmente el modo CPAP o de presión positiva continua y el modo BiPAP o doble nivel de presión, también denominado presión de soporte sobre PEEP cuando se utilizan ventiladores convencionales. En esta segunda modalidad además de mantener la presión al final de la espiración, se administra al paciente una presión inspiratoria que supone una ayuda adicional al trabajo muscular, consiguiendo liberar parte de la carga a la que está sometida la musculatura respiratoria en los episodios de EAP (110). La terapia respiratoria con presión positiva no invasiva ha

sido evaluada en múltiples estudios publicados en las últimas décadas, analizando su seguridad, eficacia y efectividad.

EAP de origen cardiogénico, junto con el EPOC, son actualmente las principales indicaciones para el uso de la VNI y las patologías más estudiadas (108,199). Una de las características de la VNI en el tratamiento de la ICA es que frecuentemente puede ser utilizada tanto en el ámbito tanto hospitalario como extrahospitalario (64).

En el paciente hospitalizado se ha utilizado fundamentalmente en el área de emergencias, en cuidados intensivos y en las plantas convencionales de hospitalización (200). Por otro lado, hay que tener en cuenta que la gran mayoría de los pacientes con ICA pueden ser manejados con oxigenoterapia convencional, sin necesidad de terapia con presión positiva. Algunos estudios han cuantificado el porcentaje de pacientes que precisaran VNI, siendo entre un 6,4% y un 12% los pacientes con ICA que precisaron estos dispositivos (142,197). En otro reciente análisis norteamericano realizado sobre una base de datos con seis millones y medio de pacientes hospitalizados por ICA, en las primeras 24 horas únicamente el 4,16% de los pacientes reciben VNI (201).

Pero el uso de la terapia de soporte ventilatorio no invasivo no está exento de ciertas controversias. Los ensayos controlados y aleatorizados que se han realizado para valorar la eficacia son muy heterogéneos, no sólo en su diseño, sino además en la utilización de los dispositivos. En muchos casos, han sido realizados con pequeños tamaños muestrales y expuestos a múltiples sesgos (108) . El ensayo aleatorizado más importante se realizó en servicios de urgencias del Reino Unido, donde fueron evaluados más de mil pacientes con edema pulmonar cardiogénico. En estos pacientes se comparó oxigenoterapia simple, CPAP y VNI en modo BiPAP, con el objetivo de analizar como objetivos primarios la mortalidad y la necesidad de intubación en los primeros siete días tras el inicio del tratamiento. Ninguno de los objetivos primarios del estudio mostró diferencias significativas entre los grupos analizados (64). Los resultados de este estudio fueron discordantes con la mayoría de los estudios previamente publicados y las diferencias pudieron deberse a que los estudios se realizaban en diferentes poblaciones o con pacientes con distintos niveles de gravedad.

A pesar de estas consideraciones, otros estudios como el de Nourira et al, realizados posteriormente, han mostrado resultados similares, aunque en este caso el tamaño de la muestra era mucho más reducido (175). Debido a la discordancia de los resultados, algunos autores recomiendan utilizar inicialmente oxigenoterapia convencional en el tratamiento de la ICA y solo en caso de no encontrar mejoría en los pacientes, iniciar el tratamiento con VNI (202).

Otro punto de controversia en el uso de la VNI es su utilización en los casos de shock cardiogénico o en las formas mas graves de insuficiencia cardiaca. A pesar de estar considerada una contraindicación para la VNI, varios autores han utilizado esta técnica de soporte en los casos de shock, en algunas ocasiones sin encontrar diferencias en la mortalidad entre los grupos tratados con VNI o VM convencional (58,142). El shock cardiogénico en la actualidad se considera un cuadro clínico con diferentes estadios evolutivos, con distintas características clínicas y hemodinámicas y diferentes niveles de gravedad (35). Es probable que, en los estadios iniciales del shock, de menor gravedad, la VNI pueda utilizarse de manera segura para evitar la intubación endotraqueal. Otro aspecto que puede generar cierto debate es el uso de la VNI en los pacientes con ICA secundaria a síndrome coronario agudo, ya que no se han publicado suficientes ensayos clínicos con este tipo de pacientes para realizar recomendaciones concretas. Sin embargo, tampoco se puede considerar que su evolución y pronóstico sea diferente a la del resto de pacientes con ICA, por lo que se considera que se pueden aplicar las mismas recomendaciones que en el resto de pacientes con ICA (135,203,204) .

## 5.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON ICA Y TRATADOS CON VNI

Una de las principales características de este estudio de cohorte prospectiva es el amplio periodo de tiempo de su realización, ya que se inició cuando la VNI empezó a utilizarse en nuestro centro en 1997, y recoge los datos de todos los pacientes ingresados por ICA y fracaso respiratorio agudo grave tratados con VNI hasta el año 2020.

La otra característica fundamental es que no fueron excluidos los pacientes con deterioro del nivel de consciencia, secundario a la presencia de hipoxemia e hipercapnia grave, que habitualmente son excluidos en otros estudios por considerarlos muy graves para el tratamiento con VNI, con una elevada probabilidad de fracaso de la VNI. De entre los criterios de exclusión utilizados en este trabajo, únicamente la presencia de shock cardiogénico motiva que no se haya evaluado una proporción elevada de pacientes con ICA. A pesar de ello, la decisión de excluir a estos pacientes viene determinada por las diferencias en las características clínicas y, sobre todo, el diferente pronóstico que presentan estos pacientes con respecto a otros fenotipos de la ICA. Los amplios criterios de inclusión y la exclusión, únicamente de los pacientes con deterioro hemodinámico, así como de los pacientes que presentan ICA en el periodo postextubación, hace que este trabajo se aproxime más a la práctica clínica diaria y a las características de los pacientes ingresados en el hospital, que otros estudios realizados por otros autores (64,175).

En la unidad en la que se ha realizado este trabajo, la principal patología que ha motivado el uso de VNI ha sido la ICA (28% de los casos), seguido del paciente extubado con VNI terapéutica, preventiva o facilitadora (16,5%) y neumonía (14,8%) (271). Un hallazgo importante es el cambio en la etiología de la IRA que se ha producido en los pacientes ingresados a lo largo de los años. Mientras que el periodo comprendido entre los años 1997 a 2001, únicamente el 20% de los pacientes ventilados de forma no invasiva eran debidos a ICA, en los últimos años, este porcentaje se ha elevado al 29,3%, contrastando estos hallazgos con los obtenidos en otros estudios. Mehta et al (101) analizaron el uso de VNI en 22.706 pacientes con IRA de

etiología diversa. En este estudio las patologías que motivaron la necesidad de soporte no invasivo fueron la neumonía en el 26,1%, seguido de EPOC agudizado e ICA en el 15%. Dangers et al (205) realizaron un estudio multicéntrico, observacional y prospectivo, en pacientes ingresados en UCI francesas y belgas en los que analizaron la disnea durante el tratamiento con VNI. En este trabajo la prevalencia de ICA fue del 14%. Demoule et al (206), en un estudio prospectivo multicéntrico sobre el uso de la VNI durante tres periodos de tiempo, recogen los datos de 4.132 pacientes en los que el EAP cardiogénico se registra entre el 6 y el 8% de los casos. Sin embargo, en otro estudio de cohorte prospectivo llevado a cabo por Ciftci et al en pacientes mayores de 65 años tratados con VNI (121), el 19,1% de los pacientes que precisaron VNI presentaron como causa un episodio de ICA.

Como se describe en el estudio de Demoule et al (206), durante los años 90 y la primera década del siglo XXI, el uso de la VNI aumentó de forma progresiva al igual que su tasa de éxito, disminuyendo de forma generalizada la mortalidad de los pacientes sometidos a esta terapia y el impacto adverso en los casos de fracaso de la VNI, lo que sugería una mejor selección de los pacientes y un mayor entrenamiento del personal. En este estudio se muestra, a lo largo de los primeros años de estudio, un incremento en el número de pacientes con ICA que reciben tratamiento con VNI, alcanzando un pico máximo en 2011. Sin embargo, en los últimos años se objetiva un ligero descenso y estabilización en el número de pacientes. Esto podría deberse a un mejor control de los pacientes con cardiopatía a lo largo de los años, con disminución del número de agudizaciones, además de una mejoría en el tratamiento tanto en el ámbito extrahospitalario como en el área de Urgencias.

En nuestro estudio, la patología cardíaca subyacente que con más frecuencia desencadenó el episodio de ICA fue la miocardiopatía; en concreto el síndrome coronario agudo que condiciona una afectación miocárdica con depresión de la función contractil, representado en el 40,6% de la muestra. El antecedente de cardiopatía isquémica se registró en el 36,6% de la muestra. Esta proporción de pacientes es similar a los resultados

del estudio realizado por Metkus et al (201), que analizaron las estrategias de ventilación en más de seis millones de pacientes con ICA extraídos de la muestra nacional de pacientes hospitalizados en la base de datos de la NIS. Otros estudios publicados (27,207,208) muestran una gran variabilidad en la presencia de cardiopatía isquémica como causa de ICA. De la misma manera, los estudios realizados para valorar la efectividad de la VNI en este tipo de pacientes también presentan resultados variables. En el ensayo controlado y aleatorizado de mayor tamaño muestral, realizado por Gray A et al sobre 1604 pacientes, (64) se comparó la VNI frente a la oxigenoterapia estándar en los pacientes con ICA. En este estudio dos tercios de los pacientes estaban diagnosticados de cardiopatía isquémica previamente y un 22% presentó en el momento del reclutamiento síntomas compatibles con cardiopatía isquémica aguda. A diferencia de estos resultados, en un estudio de cohorte observacional prospectivo realizado sobre pacientes con EAP tratados con VNI, (209) el 37,3% de los pacientes presentó antecedentes de cardiopatía isquémica mientras que los síntomas de IAM en el momento agudo se registraron en el 73% de los pacientes. Otras etiologías del EAP en nuestra serie como la valvulopatía, se presentó en el 22,3% de los pacientes, que fueron diagnosticados de lesión valvular moderada o severa de las válvulas mitral y aórtica. En el estudio realizado por Shirakabe et al (210) sobre la VNI en pacientes con ICA en el servicio de urgencias, la valvulopatía cardíaca fue la responsable del cuadro en el 18% de los pacientes y la enfermedad hipertensiva en el 17%. En nuestro estudio la descompensación secundaria a crisis hipertensiva se registró como la segunda causa, con un 30,8% de los pacientes.

En el proceso de la ICA se afectan tanto la función hemodinámica como la activación neurohormonal de sistema cardiovascular. El desequilibrio de estos sistemas por algunas causas, como la infecciosa, también puede precipitar un episodio de ICA. La infección como desencadenante de la ICA en nuestro trabajo fue del 6,9%, menos frecuente que en otras series. En el registro ESC Heart Failure Long-Term (211) realizado en 211 centros hospitalarios de 21 países, la causa infecciosa desencadenó el 20% de los episodios. En la serie de Luo et al (209) la infección estaba presente en el

15,2% de los pacientes y fue la segunda causa desencadenante más frecuente.

En otros estudios realizados en plantas de cardiología o cuidados intensivos, la principal causa desencadenante de la ICA “de novo” es el SCA (29). De forma similar a lo que ocurre con la IRA de etiología respiratoria, la ICA puede diferenciarse si es el primer episodio (ICA “de novo”) o se trata de una descompensación de una insuficiencia cardiaca crónica previa (122). En nuestro trabajo, la distribución fue del 54% de pacientes sin antecedentes de ICA frente al 46% con patología cardiaca previa. En la mayoría de registros generales, el porcentaje de pacientes con ICC descompensada es mayor que los casos de ICA de novo, llegando hasta el 87% en algunas series (212). No obstante, también hay series como la de Luo et al (209) en la que el porcentaje es incluso menor que en la nuestra, con un 26,3% de pacientes con ICC. El mayor número de ICA de novo en nuestro trabajo está claramente relacionado con la selección de pacientes. La presencia de síndrome coronario agudo como causa de descompensación, y el que los pacientes analizados sean los admitidos en UCI, en vez de los ingresados en planta convencional, explicarían el mayor porcentaje de pacientes con ICA de novo.

Según el estudio PRICE (213), la prevalencia de la insuficiencia cardiaca está alrededor del 6,8% en la población de más de 45 años en España, aumentando progresivamente con la edad hasta en 16% en los mayores de 75 años. Este aumento de la prevalencia está motivado por el envejecimiento de la población y también por la presencia de factores de riesgo cardiovasculares que igualmente son más prevalentes en la población de mayor edad. La edad media de los pacientes analizados en este trabajo fue de 74 años, muy cercana a las de otros registros analizados (27,207)

La distribución de los pacientes por género muestra un mayor número de hombres (55%) en nuestro trabajo. Esta distribución es similar a la de los estudios previos, aunque en algunos la presencia de mujeres es algo inferior, cercana al 40% (58,70,211).

Determinar la gravedad de los pacientes a través de índices y escalas es una práctica habitual en los pacientes ingresados en cuidados intensivos. El análisis de estos índices permite, entre otras cosas, realizar comparaciones con otros grupos y valorar la evolución y mortalidad (214,215). En esta serie, los índices utilizados han sido el APACHE II y el SAPS II, con unos niveles medios de puntuación elevados. El índice SAPS II presentó un valor medio de 40 puntos y el APACHE II fue de 20 puntos, bastante más elevados que los de otros estudios. En el estudio de Nava et al el nivel de SAPS II era de 21 (93) y en otros estudios como el de Masip et al (182) el nivel de APACHE II fue de 16. Estas importantes diferencias presentan una clara relación con los criterios de selección de los pacientes. En nuestra serie de pacientes no se excluyeron los pacientes con un mayor nivel de deterioro del intercambio gaseoso, como los pacientes en coma por encefalopatía hipercápnica, lo que justifica un mayor nivel de gravedad de los enfermos, con unos índices superiores a los de otros estudios.

Otro factor importante a tener en cuenta en los pacientes ingresados por ICA es la presencia de comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular, cada vez más presentes en la población debido al envejecimiento, y a que se relacionan claramente con el concepto de fragilidad. La fragilidad se caracteriza por la reducción de la reserva biológica, que afecta a múltiples sistemas fisiológicos y que los hacen más propensos a procesos lesivos, con una capacidad de recuperación más lenta (63) . Esto condiciona que los individuos muestren un peor pronóstico cuando presentan alguna enfermedad concurrente. Los pacientes de nuestra muestra, de forma similar a los pacientes del resto de estudios, presentaron frecuentes comorbilidades. Las más prevalentes fueron los factores de riesgo cardiovascular, aunque también destacan otras comorbilidades. Entre los factores de riesgo, la HTA fue el antecedente más prevalente en la muestra, seguida de la diabetes mellitus y la dislipemia. La obesidad también presentó una elevada prevalencia, con un 3% de obesos mórbidos. En otros estudios realizados sobre la ICA, la HTA es uno de los factores más frecuentes, con una prevalencia entre el 53% y el 83,4%, seguida de la diabetes mellitus presente entre un 25 al 50% (27,216). Otras comorbilidades que presentaron

una elevada prevalencia en nuestra muestra fueron la cardiopatía isquémica previa, la fibrilación auricular, la disfunción renal y la EPOC. La prevalencia de EPOC en los pacientes de nuestra serie fue del 14%, hallazgo similar a los resultados presentados en otras series de pacientes con ICA, explicándose debido a que existen múltiples factores de riesgo que son comunes a ambas enfermedades, como el hábito tabáquico o la edad avanzada. En la serie de Cabrini et al (118) sobre el uso de VNI en pacientes con IRA, la prevalencia de EPOC fue del 16,2%. Otros registros como el ADHERE en pacientes con ICA, presentaron una prevalencia de EPOC del 31% (207) . En la serie de Luo et al (209) se registró el antecedente de EPOC en un 16,9% de los pacientes. La prevalencia de enfermedad renal crónica en los pacientes de nuestra muestra fue del 19,4%, similar a la presentada en otros registros en los que varía entre el 17% y el 35% (187,207,209). El síndrome cardiorrenal abarca un amplio espectro de trastornos que afectan tanto al corazón como a los riñones, en los que la disfunción aguda o crónica en un órgano puede inducir una disfunción aguda o crónica en el otro. Representa las interacciones fisiopatológicas que incluyen alteraciones hemodinámicas y neurohormonales, así como la activación de múltiples mediadores inflamatorios y alteraciones iónicas. Esta relación de dependencia entre corazón y riñón ha sido ampliamente estudiada recientemente (62).

El índice de comorbilidad de Charlson no ajustado por edad presentó un valor de 1,5 puntos en nuestro trabajo. Esta puntuación no muy elevada puede estar relacionada con un mayor porcentaje de pacientes con ICA de “novo” y debido a una selección de pacientes con menos comorbilidades para ingreso en UCI. En nuestra serie, el 82,6% de los pacientes eran independientes para realizar actividades básicas de la vida diaria y solo el 5,4% eran completamente dependientes. Martínez et al (48) en su serie de pacientes ingresados en planta con ICA, muestra una dependencia en el 11,6% de la serie. En otra serie de pacientes con ICA tratados con VNI (217) realizada en 42 pacientes con una edad media de 78 años, se describe una dependencia parcial del 33,3% y una dependencia total en el 19% de pacientes. Esta situación de dependencia está relacionada con la presencia

de limitación del esfuerzo terapéutico y orden de no intubación, y es frecuente en los pacientes con fracaso respiratorio agudo. La prevalencia de orden de no intubación en los pacientes tratados con VNI varía en función de la localización geográfica y el área hospitalaria en la que esté siendo ventilado el paciente, siendo más frecuente en los países europeos que en Norteamérica y también más frecuente en planta de hospitalización que en cuidados intensivos (218). El uso de VNI en estos pacientes con orden de no intubación sigue siendo discutido (154). En nuestra serie se estableció la orden de no intubación en el 14,3% de los pacientes. En otras series como la de Meireles et al (219) realizada en 177 pacientes con IRA tratados con VNI, de los cuales el 51% presentaba ICA, se estableció orden de no intubación en el 37,7% de la muestra, presentando una clara relación con el número de comorbilidades de los pacientes.

Otro factor a tener en cuenta en la evolución clínica es la procedencia de los pacientes antes de su ingreso en UCI. Los pacientes con ICA ingresados desde planta de hospitalización pueden tener un mayor retraso a la hora de iniciar el tratamiento con VNI, lo cual empeora su pronóstico. En nuestra muestra, el 66,5% de los pacientes que ingresaron en UCI procedían del servicio de urgencias, mientras que el 33,5% restante desde la planta de hospitalización. Estudios como el realizado por Rodríguez Mulero et al (220) realizado en 199 pacientes tratados con VNI, mostró un mayor porcentaje de éxito del tratamiento con VNI en los pacientes hospitalizados en UCI desde el área de urgencias. La relación entre la procedencia del ingreso y el pronóstico también ha sido analizada en otros tipos de pacientes con IRA tratados con VNI, demostrándose como factor de riesgo independiente para mortalidad (221).

Con respecto al tipo de ventiladores, no existen estudios que comparen el tratamiento con VNI mediante ventiladores convencionales de pacientes críticos adaptados a la modalidad de VNI frente a aquellos específicos para el tratamiento con VNI. En la unidad en la que se ha realizado este estudio, la totalidad de los pacientes analizados recibieron el tratamiento con ventiladores

específicos para esta terapia. La mayor facilidad de funcionamiento, basado en modos de presión, junto con la amplia experiencia con estos dispositivos, justifican que se haya extendido su uso a pesar de disponer de ventiladores tradicionales de ventilación mecánica con software adaptado a la VNI. Otro punto que puede generar controversia es el modo ventilatorio empleado para tratar a los pacientes. Inicialmente, los estudios evaluaron el tratamiento con CPAP en los pacientes con ICA, pero la elevada prevalencia de otras enfermedades respiratorias crónicas como la EPOC y la presencia de hipercapnia, impulsaron el uso de la presión de soporte o doble nivel de presión, con lo que se consigue un aumento del volumen tidal, se reduce el trabajo respiratorio y la sobrecarga diafragmática, evitando así el fallo respiratorio por agotamiento muscular (190,194) .A pesar de esta ventaja teórica, y aunque algunos trabajos indican que los pacientes mejoran más rápidamente con el tratamiento con VNI (64,184) la terapia con doble nivel de presión no ha conseguido mejorar la tasa de éxito con respecto a la presión continua o CPAP (108) .Además de la ausencia de superioridad en la eficacia de la BiPAP frente a CPAP, se prefiere esta última modalidad para el tratamiento del paciente con ICA debido a su manejo más sencillo, mayor confortabilidad y adaptación del paciente. En nuestra serie, los factores que motivaron el tratamiento de los pacientes con BiPAP fueron la amplia experiencia con este tratamiento, particularmente en los pacientes con patología respiratoria previa, la presencia de monitorización continua en todos los casos y una adecuada ratio enfermería/paciente. No obstante, en los pacientes que presentaron intolerancia a la terapia a pesar de la optimización de los parámetros y el tratamiento con fármacos sedantes o analgésicos, se realizaba el cambio de modalidad a CPAP para intentar finalizar con éxito el tratamiento.

También es importante tener en cuenta el tipo de interfaz utilizada, que en la mayoría de los casos de nuestra serie ha sido la mascarilla facial u oronasal, de acuerdo con las guías publicadas sobre VNI (74,204). El casco o helmet no ha sido utilizado en nuestra serie a pesar de la evidencia que recomienda su uso en pacientes con IRA de novo, fundamentalmente en pacientes con SDRA (106), por la mayor dificultad en su colocación y una menor experiencia con este tipo de interfaz. De forma ocasional y también

para mejorar la tolerancia de los pacientes, en un porcentaje muy bajo de pacientes se realizó el cambio a interfaz nasal, con la que terminaron el tratamiento. Aunque en la unidad en la que se ha realizado el estudio existía un protocolo que recomendaba los parámetros a utilizar en el ventilador, así como sus modificaciones durante el tratamiento con VNI, los niveles de presión y el resto de parámetros ventilatorios establecidos al inicio y durante la terapia, fueron definidos de manera individual por el facultativo responsable, eligiéndose en función de la situación clínica, severidad y tolerancia del paciente, así como de la evolución clínica y analítica. Por norma general, en aquellos pacientes con frecuencia respiratoria más elevada y signos de fatiga muscular o trabajo respiratorio, así como en aquellos con disminución del nivel de consciencia por hipercapnia o hipoxemia, el nivel de asistencia, al inicio y durante la terapia, fue superior al utilizado en otros enfermos con menor gravedad.

A pesar de la bibliografía existente no hay unas recomendaciones establecidas sobre las presiones más adecuadas en el tratamiento del fallo respiratorio secundario a ICA. La revisión de los estudios publicados, tanto controlados como observacionales, indican una amplia variabilidad, tanto en los pacientes tratados con CPAP como en el tratamiento con BiPAP. En la mayoría de estudios se describen niveles de presión en torno a 10 cmH<sub>2</sub>O en el caso del tratamiento con CPAP (108), pero en ocasiones se emplean niveles más bajos de presión continua, de hasta 2,5 cmH<sub>2</sub>O (222). En el caso de utilizar doble nivel de presión, tampoco se conoce que presión de soporte resulta óptima para el tratamiento. De hecho, en la mayoría de ocasiones en las que se ha utilizado esta modalidad, los niveles de EPAP utilizado suelen ser menores que los niveles que se emplean en presión continua (182,223). En determinados trabajos se consideran presiones óptimas a las mínimas posibles que garanticen una oxigenación adecuada y una menor frecuencia respiratoria (224). En esta serie se describe una gran variabilidad en la duración del tratamiento con VNI, entre 1 y 300 horas, con una mediana de 12 horas. Los tiempos de tratamiento descritos en los estudios publicados, muestran en general una menor duración que la de nuestra serie, con tiempos medios por debajo de las 12 horas (176,225,226). En el metaanálisis

realizado por Peter et al (227) en el que se compara CPAP frente a VNI, la duración media fue de 107 minutos en el grupo de terapia con CPAP y de 76 minutos en el grupo de VNI. Otros estudios muestran tiempos más prolongados, como el de Shirakabe et al, en el que la duración media fue entre 15 y 20,9 horas (210) o el estudio de Yamamoto et al (228), con una duración de tratamiento con VNI por encima de las 20 horas. Esta variabilidad en el tiempo de tratamiento puede estar relacionada con la gravedad y la presencia de comorbilidades en los pacientes seleccionados para la terapia, especialmente con la presencia de patología respiratoria previa.

En la evaluación de la gravedad de los pacientes de nuestra serie se han empleado parámetros neurológicos, hemodinámicos y respiratorios medidos en el momento previo al inicio de la VNI. La mayoría de pacientes presentaron un nivel de consciencia adecuado, medido por la escala de coma de Glasgow, con una puntuación media de 14 puntos. Determinados autores han considerado que el deterioro grave del nivel de consciencia, con una puntuación menor de 8 puntos en la escala de coma de Glasgow, debería contraindicar el tratamiento con VNI (77). Esto se argumenta por la abolición de reflejos de defensa de la vía aérea superior, lo que puede favorecer la broncoaspiración y neumonía secundaria. Sin embargo, con el tratamiento con VNI se puede mejorar los niveles de PaCO<sub>2</sub>, con la rápida reversión de la situación respiratoria y neurológica, con pocos efectos adversos asociados. Este tratamiento evita la intubación endotraqueal y, por tanto, puede mejorar la evolución y el pronóstico de los pacientes (229). En relación a la situación hemodinámica de los pacientes con ICA, esta puede ser muy variable. En nuestra serie, la presión arterial sistólica inicial presentó un valor medio de 164 mmHg, con un 34,5% con tensión sistólica inicial por encima de 160 mmHg.

La presencia de inestabilidad hemodinámica grave con datos de hipoperfusión se ha considerado motivo de exclusión en la mayoría de ensayos clínicos realizados (77), sin embargo, otros autores como Nava et al (93) han considerado esta inestabilidad una contraindicación relativa, especialmente si el paciente podía ser estabilizado con fluidoterapia o dosis

bajas de fármacos vasoactivos. Luo et al en su estudio de cohortes sobre los factores de riesgo en pacientes con ICA tratados con VNI (209), incluyeron 30 pacientes (25,4%) que presentaban una escala Killip IV. Hongisto et al (142), publicaron una serie de 219 pacientes con shock cardiogénico tratados con oxígeno suplementario, VNI o VM según la máxima necesidad de soporte ventilatorio que necesitaban durante las primeras 24 horas. En los resultados se describe la misma mortalidad en los pacientes tratados con VM que en el grupo de VNI y, además, la estrategia de ventilación no se asoció con el resultado. Sin embargo, el nivel de lactato arterial medio de los pacientes con VNI fue de 1,7 mmols/L, por lo que se podría considerar que presentaban un estadio inicial de shock cardiogénico.

La gravedad de la IRA puede definirse de acuerdo a las alteraciones gasométricas presentadas. La PaCO<sub>2</sub> media al inicio del cuadro fue de 48,1 mmHg, con un 50% de pacientes hipercápnicos al inicio de la terapia y un nivel de oxigenación muy bajo, con una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inicial de 129,5 mmHg. La frecuencia respiratoria inicial presentó un valor medio de 37 respiraciones por minuto. En los estudios analizados, la gravedad respiratoria de los pacientes era muy variable, presentando un mayor nivel de gravedad en los ingresados en UCI. En la serie de Luo et al (209), tanto la frecuencia respiratoria como la oxigenación medida por PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> era similar a la de nuestra muestra, del mismo modo que en el estudio de Belenguer et al (224). Sin embargo, en el ensayo clínico realizado por Masip et al (182) el nivel de oxigenación era mayor al de los pacientes de nuestra serie, con una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> media de 150 mmHg. En todos los parámetros analizados excepto en los niveles de bicarbonato sérico, la aplicación de VNI supuso una mejoría, de manera similar a la presentada por otros autores (230,231). En relación con el resto de variables analíticas, destaca la elevada prevalencia de hipopotasemia, probablemente en relación con el uso extendido de diuréticos en los pacientes con ICA, siendo poco frecuentes el resto de trastornos iónicos. La presencia de anemia fue elevada, presentándola el 21,6% de los pacientes de la serie, siendo un porcentaje menor que el de otras series presentadas, como la de Martínez et al (48), con un 34,3%. Esta diferencia probablemente esté relacionada con un mayor porcentaje de pacientes agudos y con

patología isquémica que en otras series, en las que la ICC es más prevalente. La anemia en la ICC presenta una etiología multifactorial y, en determinados casos, en los que es muy grave o se produce de forma brusca, puede desencadenar un episodio de ICA (48).

Al igual que otros tratamientos, la VNI no está exenta de riesgos y complicaciones, y aunque en la mayoría de los casos son poco graves, pueden influir en el fracaso de la VNI (232). Estas complicaciones suelen estar relacionadas con el tipo de interfaz, así como con los parámetros programados en el ventilador, siendo más frecuentes cuando se utilizan niveles de presión elevados. En nuestra serie se describen complicaciones en el 16,4% de los pacientes, siendo la más frecuente la lesión cutánea nasofrontal, en el 12,3% de pacientes, seguida de la intolerancia en el 4,8% de la muestra. Otros trabajos publicados muestran una prevalencia de complicaciones superior, entre el 38 y el 43% (230,231). Estas diferencias pueden estar en relación con la menor duración de la terapia en los pacientes con ICA con respecto a otras etiologías del fracaso respiratorio agudo. Una de las complicaciones más importante es la intolerancia total a la VNI, presente en el 1% de los pacientes, definida como la suspensión de la terapia con VNI debido a la negativa del sujeto a recibirla por incomodidad, incluso después de optimizar parámetros o utilizar fármacos para mejorar la confortabilidad. En el estudio de cohortes realizado por Liu et al (100) en el que se evaluaron las características y predictores de intolerancia a la VNI, se evaluaron 961 sujetos con diferentes etiologías de IRA, y se describe intolerancia total en el 5,2%, muy superior a la de nuestro trabajo. Estas diferencias en los resultados probablemente estén relacionadas con el tipo de pacientes analizados, además de que la mayoría de los enfermos de nuestra serie recibieron medicación sedoanalgésica para mejorar la tolerancia, siempre que presentasen un adecuado nivel de consciencia.

En relación con el balance hídrico, es una variable que se describe con poca frecuencia en los estudios de VNI, pero que puede condicionar la evolución de los pacientes, especialmente cuando la ICA es lo que condiciona el uso del soporte ventilatorio. En el estudio de cohortes de Luo et al realizado

en 118 pacientes con ICA que precisaron VNI (209) , un balance hídrico  $\geq 400$  mL dentro de las 24 h posteriores al diagnóstico de EAP cardiogénico se consideró un factor de riesgo de fracaso para el tratamiento con VNI. Aunque no de manera absoluta, el volumen intravascular aumentado se relaciona con congestión y edema pulmonar. El uso de diuréticos y el mantenimiento de un balance hídrico negativo, principalmente en las primeras 24 horas de ingreso de los pacientes con ICA, puede favorecer la resolución del cuadro, mejorar el pronóstico y la respuesta al tratamiento con VNI. En los pacientes de nuestra serie el balance hídrico en las primeras 24 horas fue de - 1391 ml. No obstante, es importante tener en cuenta que en ocasiones los pacientes no presentan una sobrecarga neta de volumen, sino un déficit relativo a pesar de la presencia de congestión pulmonar, siendo esto todavía más frecuente en los pacientes con cardiopatía crónica avanzada tomadores de diuréticos de forma crónica, en los que el volumen intravascular puede estar disminuido (233). En estos enfermos puede ser necesario el tratamiento con fluidos, teniendo precaución de no empeorar el cuadro, siendo estos pacientes en los que es más frecuente la necesidad de terapia de reemplazo renal, utilizada en el 0,8% de nuestra muestra. En otras series como la de Luo et al (209) se utilizó esta terapia en el 22,8% de los casos. Estas diferencias podrían explicarse por la presencia de orden de no intubación y limitación del esfuerzo terapéutico en un elevado porcentaje de nuestra muestra, mientras que en el estudio mencionado los pacientes con limitaciones de tratamiento fueron excluidos. Aunque en nuestro trabajo fueron excluidos los pacientes con shock cardiogénico, un porcentaje elevado de los pacientes no mejoraron con el tratamiento administrado y evolucionaron a shock, y otros lo desarrollaron tras la intubación o al presentar complicaciones infecciosas. El tratamiento con fármacos vasoactivos fue elevado en nuestro estudio, precisando noradrenalina el 18,5% y fármacos inotropos el 12,7% de los pacientes. Esto también se justifica porque la necesidad de fármacos vasoactivos fue motivo de exclusión de los pacientes en el estudio chino.

La medición del índice de SOFA en los pacientes de la muestra se realizó de forma diaria, con un nivel máximo de 5,5 puntos, similar al descrito en otras series de pacientes tratados con VNI (220,230,231).

El fracaso de la VNI se presentó en el 12% de los pacientes de la muestra, de los cuales el 6,2% fueron intubados y el 5,7% restante fallecieron sin intubar por presentar orden de no intubación. En nuestra serie, el fracaso de la VNI se definió como la necesidad de intubación endotraqueal o el éxitus en aquellos pacientes que presentaban orden de no intubación. También se consideró fracaso de la VNI que el paciente falleciese en UCI tras la terapia o por causa respiratoria en las primeras 24 horas de alta de UCI. Es importante tener en cuenta estos criterios de fracaso de la VNI, que no se incluyen en otros estudios y pueden dar lugar a variaciones importantes en los resultados finales de la efectividad de la técnica ventilatoria.

La tasa de fracaso descrita en el tratamiento con VNI es muy variable, esto traduce que la población tratada es muy diferente, al igual que la forma de abordar la terapia y la experiencia de los profesionales. En el estudio publicado por Austin et al sobre la VNI frente a oxigenoterapia convencional en pacientes con EAP (234), en el grupo de tratamiento con CPAP solo se registraron dos éxitus y ningún caso de fracaso con necesidad de intubación. Resultados similares presentó otro ensayo aleatorizado que analizaba CPAP frente a BiPAP, sin ningún caso de fracaso de la terapia (235). En el otro extremo, el ensayo realizado por Sharon et al (236) en el que se comparaba el tratamiento con dinitrato de isosorbida frente a BiPAP en pacientes con EAP, la tasa de fracaso de la VNI fue del 80%. Entre estos resultados tan dispares encontramos otros intermedios, como en el último metaanálisis realizado sobre el uso de VNI en el tratamiento de la ICA (108), en el que la tasa de fracasos de la VNI es del 6,15%, al igual que otros estudios que también describen tasas de fracaso inferiores al 10% (237,238). El ensayo clínico de Lin (222) en el que se analizó CPAP frente a oxigenoterapia en el EAP, el fracaso de la CPAP con necesidad de intubación se describe en el 28%, similar al 30% de fracaso de estudio de Räsänen (239). En la serie de Luo et al (209), en la que se incluyeron pacientes en shock cardiogénico, la tasa de fracaso descrita fue del 37,7% y en el estudio de Lazzeri et al (179) del 30,8%.

La mortalidad mostrada en nuestro trabajo fue del 9,3% al alta de UCI y 15,4% al alta hospitalaria, siendo esta cifra similar a la de estudios recientes publicados. En los últimos metaanálisis publicados que analizan la eficacia del soporte no invasivo en la ICA (108,199), la mortalidad hospitalaria fue del 12 y 11,7%, respectivamente. La mortalidad, al igual que las tasas de fracaso, presenta una gran variabilidad entre las series publicadas. En el estudio de Lazzeri et al (179) la mortalidad hospitalaria descrita en UCI fue del 21,1% y al alta del hospital del 33,8%. En otras series en las que se incluyen pacientes con limitación de tratamiento, la mortalidad descrita en UCI fue del 21,6% y en el hospital del 32,7% (115,178,217,218,240).

### 5.3 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES SEGÚN LOS NIVELES DE CO<sub>2</sub>.

El sistema respiratorio es complejo, integrando el correcto funcionamiento de diferentes órganos para conseguir un intercambio gaseoso equilibrado, que asegure una adecuada captación de oxígeno del medio ambiente y eliminación de dióxido de carbono. Este objetivo se consigue mediante el control del centro respiratorio (241). La respuesta del centro respiratorio, grupo de neuronas interconectadas localizadas en el tronco del encéfalo, se conoce como impulso respiratorio. Este se define como la eferencia respiratoria que se genera en el sistema nervioso central (241–243). El impulso respiratorio se encuentra íntimamente ligado al esfuerzo inspiratorio, ya que este se encuentra controlado por este impulso y, por tanto, dependiente de la intensidad de la señal emitida por el centro respiratorio y de las propiedades visco-elásticas del sistema respiratorio (vías respiratorias, parénquima pulmonar y caja torácica). La responsable de mantener el equilibrio de la demanda ventilatoria son los músculos respiratorios que proporciona una ventilación alveolar suficiente para adecuarlas a las demandas metabólicas del organismo. El esfuerzo respiratorio se define como cualquier consumo de energía por parte de los músculos respiratorios para producir la respiración. Finalmente, el esfuerzo respiratorio condiciona un trabajo respiratorio, definido como la carga de trabajo impuesta por el sistema respiratorio, que depende de un componente resistivo, elástico y del aire que queda atrapado al final de la espiración. Dentro del trabajo respiratorio es importante conocer que existe un componente del mismo que no se traduce en una modificación del volumen pulmonar, ya que existe un componente isométrico que también consume energía (244).

El impulso respiratorio se ve afectado por cuatro mecanismos diferentes, bioquímicos, mecánicos, emocionales e inflamatorios. El principal determinante de este impulso en el paciente crítico es la retroalimentación bioquímica, que es la respuesta del centro respiratorio a las alteraciones de los gases sanguíneos y del pH, aunque la inflamación sistémica y los derivados de los mecanorreceptores pulmonares y de la pared torácica también tienen un papel importante en el impulso respiratorio (243).

La amplitud de la señal que se produce en el centro respiratorio determina la respuesta mecánica de los músculos respiratorios. La relación entre las modificaciones en el impulso respiratorio y los cambios en la ventilación dependen de la integridad del sistema respiratorio, y no siempre una modificación del impulso se traduce en una alteración en la ventilación.

Las alteraciones del impulso respiratorio son frecuentes en el paciente crítico (243). Un impulso respiratorio bajo se presenta, sobre todo, en pacientes con excesiva asistencia ventilatoria y/o sedación (242). Su repercusión fundamental es la debilidad diafragmática, generación de disincronía paciente-ventilador y la hiperinflación dinámica, sobre todo en pacientes con enfermedad obstructiva de la vía aérea. En un paciente que no muestra una debilidad muscular respiratoria grave, un estímulo respiratorio excesivo puede condicionar incremento de las presiones de distensión pulmonar que puede ser lesivo para el sistema respiratorio (242). En un paciente con IRA, la presencia de un impulso respiratorio aumentado puede conducir al daño de las fibras musculares del diafragma por sobrecarga de trabajo respiratorio, además de un patrón respiratorio alterado con frecuencia respiratoria elevada y superficial, pero en muchos casos con volúmenes corrientes elevados, necesidad de utilización de la musculatura respiratoria accesoria y aumento de la disnea. Grandes esfuerzos inspiratorios pueden conducir a la presencia de edema pulmonar por la gran presión negativa generada, especialmente en pacientes con lesión pulmonar y/o aumento de la permeabilidad capilar. En caso de un paciente en ventilación mecánica, invasiva o no invasiva, puede condicionar la presencia de disincronía entre paciente y ventilador, que conlleva incremento del consumo de oxígeno por los músculos respiratorios, incremento de la presión de distensión pulmonar y riesgo de lesión pulmonar autoinfligida por el paciente (P-SILI) (243). La relación entre impulso respiratorio y gravedad del fracaso respiratorio ha tenido un especial reconocimiento en los últimos años, por el análisis del papel jugado en la IRA de los pacientes con bronconeumonía debido a infección por el virus SARS-CoV-2 (245). Debido a que el impulso respiratorio no puede ser medido directamente, en la práctica clínica se utilizan variables subrogadas para determinar la alteración del impulso, sobre todo en

pacientes con ventilación mecánica. Entre las más utilizadas están la respuesta ventilatoria al CO<sub>2</sub>, el valor de la P0.1 (presión de oclusión a los 100 milisegundos), la respuesta de la P0.1 al CO<sub>2</sub>, la electromiografía o las modificaciones en la presión pleural, músculos respiratorios o presión transdiafragmática en situaciones especiales, el análisis de determinados parámetros obtenidos con el ventilador mecánico o la presencia de disincronías (241,246). El papel del centro respiratorio y la fisiopatología de la P-SILI está siendo analizada de forma muy rigurosa en la actualidad (247), sobre todo teniendo como objetivo la predicción de riesgo de aparición de este proceso en los pacientes con ventilación volumétrica asistida controlada, ventilación con presión de soporte y VNI (248).

Cualquier alteración que afecte al impulso respiratorio, al esfuerzo inspiratorio o al trabajo respiratorio pueden afectar a la ventilación alveolar, repercutiendo en la PaCO<sub>2</sub>. Aunque el nivel de CO<sub>2</sub> puede estar relacionado con muchos factores (obstrucción de la vía aérea o un marcado descenso de la compliance del sistema respiratorio) ha sido frecuentemente utilizado como un indicador subrogado del impulso respiratorio en pacientes con fracaso respiratorio con y sin soporte no invasivo (249).

La importancia del nivel de CO<sub>2</sub> en el marco de la IRA viene determinada por sus modificaciones en el SDRA (250) y su relación con la evolución clínica del paciente. De hecho, se han realizado múltiples estudios en diferentes poblaciones de pacientes graves, analizando el papel de la alteración del dióxido de carbono en el pronóstico de estos pacientes. Algunos estudios han mostrado que la presencia de hipercapnia presenta un peor pronóstico en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (251,252), SDRA (147) o en población heterogénea de pacientes con IRA (150). Entre los pacientes sépticos los resultados son más contradictorios, probablemente en relación con la gran heterogeneidad de los pacientes que presentan sepsis (253).

Más recientemente, está creciendo la evidencia de que la presencia de hipocapnia también puede tener un efecto perjudicial y condicionar un peor pronóstico. Algunos estudios han encontrado que la presencia de una alteración de los niveles de dióxido de carbono, tanto en el caso de hipercapnia

como de hipocapnia, se relacionaban con un peor pronóstico en relación con los pacientes normocápnicos, en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (254,255) en pacientes con EPOC (256) o en pacientes en el postoperatorio de cirugía de revascularización cardíaca (257). En un estudio retrospectivo observacional, la presencia de una disminución de CO<sub>2</sub> al final de la espiración, por debajo de 35 mmHg, se relacionaba con una mayor mortalidad a los 90 días en pacientes sometidos a cirugía mayor abdominal mediante anestesia general (258).

La relación entre la alteración del impulso y el esfuerzo respiratorio, así como su repercusión en el trabajo respiratorio, ha sido estudiado en pacientes críticos con IRA de etiología respiratoria (243), sin embargo, ha sido poco analizado en los pacientes con ICA. La alteración del intercambio gaseoso en el paciente con ICA es frecuente y aunque la característica principal es la presencia de hipoxemia, frecuentemente los niveles de CO<sub>2</sub> también están alterados. El análisis de las alteraciones de la PaCO<sub>2</sub> en la ICA se ha limitado fundamentalmente a la hipercapnia, siendo la hipocapnia mucho menos estudiada.

La presencia de hipercapnia en el paciente con ICA podría, por tanto, traducir la presencia de una alteración muy grave del intercambio gaseoso, la presencia de una mecánica respiratoria alterada y el desarrollo de fatiga muscular o la presencia de comorbilidades respiratorias significativas. En este trabajo, la presencia de alteraciones en los niveles de PaCO<sub>2</sub> fue frecuente en los pacientes analizados, presentando casi la mitad de la muestra hipercapnia y más de un tercio hipocapnia al ingreso en la UCI, antes del inicio de la VNI. En los diferentes estudios analizados, la prevalencia de hipercapnia es similar a los resultados obtenidos en nuestra muestra, con una variabilidad entre el 20% y el 65% (93,175,179,180,182,184,199). Konishi et al (149) en una serie de 193 pacientes ingresados en hospital, encuentra que el 33,7% presentaban hipercapnia y el 32,6% hipocapnia.

Algunos de los factores que explican esta elevada prevalencia de hipercapnia y acidosis respiratoria son la presencia de enfermedad respiratoria crónica asociada y la debilidad muscular, lo que favorece la descompensación

cuando aparecen otras enfermedades concurrentes (186,190). El desarrollo de edema agudo de pulmón, con una alteración grave de la relación ventilación perfusión alveolar, también favorece el deterioro del intercambio gaseoso y en consecuencia el aumento de  $\text{CO}_2$  (199). En el estudio de Contou et al (180) sobre la presencia de hipercapnia en los pacientes con ICA tratados con VNI, tras excluir a los pacientes con enfermedades pulmonares crónicas como el EPOC, casi el 50% de la muestra presentó niveles elevados de anhídrido carbónico.

La relación entre enfermedad cardíaca y pulmonar es frecuente, siendo la prevalencia de EPOC en los pacientes con insuficiencia cardíaca muy variable, oscilando entre el 8 y el 41%, siendo superior al 70% en los pacientes hipercápnicos (64,175,176,179,182,194). En los pacientes de nuestra muestra la prevalencia de EPOC fue del 14% y la obesidad estuvo presente en el 30,7%, con un 3% de obesidad mórbida.

Además de la enfermedad pulmonar crónica que, claramente se relaciona con los pacientes hipercápnicos, algunas características también difieren entre los pacientes analizados según el nivel de dióxido de carbono. Aunque en la mayoría de los estudios la población con ICA es predominantemente masculina (179,188,259), en nuestra serie, al igual que ocurre en otros estudios (195) el género masculino claramente es menos frecuente en el grupo con hipercapnia. Esto puede estar relacionado con una predominancia del género femenino en algunas de las patologías respiratorias crónicas como el asma y el síndrome de obesidad hipoventilación (271), y al menor número de pacientes ingresados en los últimos años con antecedentes de EPOC, que es claramente más prevalente en hombres (271). Esto ha condicionado en los últimos años, una disminución importante del número de pacientes hipercápnicos. Sin embargo, igual que los datos mostrados por Kato et al (260), el género no difiere entre pacientes con y sin hipocapnia. Las alteraciones del nivel de  $\text{PaCO}_2$  no se relacionan con la etiología de la ICA ni con el factor desencadenante de la misma, aunque el antecedente de valvulopatía fue más frecuente en el grupo hipercápnico. El antecedente cardiológico más frecuentemente asociado a hipercapnia fue la presencia de

ICC agudizada, que fue más frecuente en mujeres y que también explicaría el menor porcentaje de hipercapnia en hombres.

La presencia de EPOC e ICC en pacientes hipercápnicos, así como la mayor edad explicarían la mayor frecuencia de ONI en este grupo de pacientes, igual que ocurre en otras etiologías del fracaso respiratorio agudo (261). Aunque en este trabajo la mayoría de pacientes han recibido soporte ventilatorio en modo BiPAP, esta modalidad ha sido más frecuente en el grupo de pacientes hipercápnicos. A pesar de que en la ICA se recomienda el uso de CPAP, incluso en pacientes con acidosis respiratoria, algunos autores recomiendan el uso de VNI sobre CPAP debido a la más rápida resolución de los síntomas y de los parámetros gasométricos en los pacientes que reciben doble nivel de presión (262). En la analítica general, el hallazgo más importante es la presencia de diferencias en los marcadores de daño cardiaco entre los grupos analizados, con niveles más elevados de troponina y CPK-Mb en los pacientes hipocápnicos. Estos marcadores no fueron analizados en el estudio de Kato et al (260), sin embargo, en este estudio los niveles de PCR y de BNP eran superiores en el grupo de pacientes con hipocapnia. Las complicaciones relacionadas con la VNI no difieren en los tres grupos, probablemente debido a que el factor más importante para su desarrollo que es la duración de la técnica, fue similar independientemente del nivel de PaCO<sub>2</sub> (232). La gravedad inicial, medida por los diferentes índices utilizados han sido significativamente más elevados en los pacientes hipercápnicos, debido a que los parámetros respiratorios y algunos relacionados como la situación neurológica, están más alterados en estos pacientes.

Del mismo modo que en otras etiologías del fracaso respiratorio agudo, la presencia inicial de hipercapnia en la gasometría arterial en los pacientes con ICA podría relacionarse con un peor pronóstico (60,259,260). Sin embargo, un hallazgo importante en nuestro trabajo es que la hipercapnia al ingreso no se relacionó con peores resultados, mientras que la hipocapnia asociaba mayor tasa de fracaso de la VNI y mayor mortalidad hospitalaria. El fracaso de la VNI fue más frecuente en el grupo hipocápnico (14,4%), siendo del 10,7% en el hipercápnico y 8,6% en el normocápnico. Estos hallazgos también se

mostraron cuando se realiza un apareamiento de los pacientes mediante análisis de propensión.

Hasta el momento se han publicado múltiples estudios sobre el EAP tratado con VNI en los que se analiza la relación entre los niveles de carbónico y las consecuencias pronósticas, estando asociada la hipercapnia con una peor evolución clínica en la mayoría de las ocasiones, no obstante, la literatura es confusa y en ocasiones contradictoria (263). La presencia de hipercapnia se ha relacionado con un claro efecto cardiodepresor, mientras que, la hipocapnia afecta al flujo coronario, a la demanda de oxígeno por el miocardio, produciendo alteración en la unión del oxígeno a la hemoglobina, lo que puede condicionar hipoxia tisular cardiaca (263). Pero, por otro lado, se considera que niveles elevados de carbónico pueden tener efectos protectores a través de la atenuación del estrés oxidativo, aunque también pueden tener efectos nocivos a otros niveles, ya que se inhibe la reabsorción de líquido alveolar y la proliferación de células alveolares (147,158). En el estudio realizado por Konishi sobre la hipercapnia en pacientes con insuficiencia cardiaca (149), la presencia de niveles elevados de dióxido de carbono se asoció con un peor pronóstico, aunque también estuvo relacionada con una peor clase funcional al ingreso hospitalario. Vonderbank et al, en su estudio observacional prospectivo (150) también encontraron un aumento de mortalidad entre los pacientes hipercápnicos agudos y crónicos frente a los normocápnicos al ingreso hospitalario, al igual que otros autores como Shigemura en sus estudios sobre los efectos de la hipercapnia en el pulmón (146,264). Noura et al (175) realizaron un ensayo controlado, aleatorizado y multicéntrico en 200 pacientes con EAP en los que compararon la eficacia de la VNI frente a la CPAP. En su muestra encontraron una tasa de intubación del 19,6% en los pacientes hipercápnicos frente al 4,1% en los no hipercápnicos.

Pese a estos estudios que relacionan efectos perjudiciales en relación con la hipercapnia en los pacientes con ICA, existe un cuerpo de evidencia que no encuentra relación entre la hipercapnia y un peor pronóstico. Algunos estudios experimentales como el de Mrazkova et al realizado en ratones (153), defiende que la ventilación hipercápnica reduce el desarrollo de edema pulmonar y tiene un efecto protector sobre la capacidad de transporte de

oxígeno de los pulmones después de la isquemia caliente. Vital et al, en una revisión sistemática en la que se incluyeron 32 estudios (199) no encontraron una relación directa entre los niveles de PaCO<sub>2</sub> en sangre arterial y el pronóstico de los pacientes y Contou et al (180) presentaron un estudio en el que la hipercapnia en los pacientes con ICA y EAP no influyó en la tasa de intubación ni en la necesidad de VNI prolongada. Sin embargo, en este último estudio, los pacientes con hipercapnia grave (PaCO<sub>2</sub> > 60 mmHg) si necesitaron una mayor duración de la VNI y una estancia en UCI más prolongada que los demás, aunque también destaca que estos pacientes eran de mayor edad y más frecuentemente obesos. Nava et al (176) realizaron un ensayo controlado aleatorizado y multicéntrico sobre 130 pacientes con edema pulmonar cardiogénico, obteniendo en los resultados una necesidad de intubación del 17,2% en los pacientes hipercápnicos, frente al 27,3% en aquellos sin hipercapnia. Otros estudios observacionales presentan resultados similares, como el de Lazeri et al (179) que realizaron un estudio observacional sobre 65 pacientes con EAP tratados con VNI en UCI, sin encontrar relación entre la hipercapnia y la mortalidad. Aliberti et al (190) en su estudio sobre los efectos de la hipercapnia en los pacientes con EAP tratados con VNI, encontraron una mayor mortalidad en los pacientes con pH normal que en aquellos con acidosis respiratoria, aunque los resultados no presentaron significación estadística.

Existen menos estudios publicados que analicen la relación entre la presencia de hipocapnia y su papel en el pronóstico en los pacientes con ICA tratados con VNI. La hipocapnia en el paciente con ICA presenta una prevalencia que oscila entre el 16 y el 43% (138,174,191), lo que concuerda con el 34% de pacientes de nuestra muestra.

La asociación entre hipocapnia y fracaso de la VNI fue analizada inicialmente por Rusterholtz, en un estudio observacional prospectivo en el que se analizaron 26 pacientes con EAP que precisaron tratamiento con VNI (192). Entre los resultados se describe que los pacientes con fracaso de la VNI tenían una PaCO<sub>2</sub> media de 32 mmHg, frente a una PaCO<sub>2</sub> media de 54 mmHg en el grupo de éxito, siendo los resultados estadísticamente significativos. Posteriormente Valipour et al (191) en otro estudio realizado en pacientes con EAP tratados con VNI observaron que los pacientes con necesidad de

intubación endotraqueal y ventilación mecánica presentaban niveles de PaCO<sub>2</sub> más bajos que los del grupo que finalizaron la terapia con éxito (27,8 mmHg frente a 47,5 mmHg de PaCO<sub>2</sub> media). Otro trabajo publicado que relaciona hipocapnia con un peor pronóstico, es el publicado por Consentini et al (138), en el que se analizaron de forma retrospectiva 454 pacientes consecutivos con EAP tratados con CPAP. En esta serie la presencia de hipocapnia (PaCO<sub>2</sub> menor a 35 mmHg) fue un predictor independiente de mortalidad hospitalaria (OR 4,86; IC del 95%: 1,49 a 15,87).

Al igual que en estos estudios, en nuestra serie la presencia de niveles bajos de PaCO<sub>2</sub> también representa una variable predictiva independiente de fracaso de la VNI. Esta relación podría ser explicada por varios factores, por un lado, la presencia de taquipnea y alcalosis respiratoria puede ser consecuencia de una acidosis metabólica con hipoperfusión tisular. Esto se correlaciona con unas cifras de lactato ligeramente más elevadas en este grupo, aunque continúan estando dentro de la normalidad. El papel del ácido láctico en pacientes normotensivos con ICA ha sido recientemente analizado en un estudio observacional (265), en el cual se analizan 4.012 pacientes con ICA, excluyéndose pacientes con una presión sistólica menor de 90 mmHg o que necesitaban medicación inotrópica o vasoactiva, y a los que se le habían realizado gases arteriales. La hiperlactacidemia (nivel mayor de 2 mmol/L) estuvo presente en el 38% de los pacientes y fue uno de los predictores independientes de mortalidad hospitalaria. Otro factor que puede relacionarse con la hipocapnia es la intolerancia a la terapia, con incomodidad, ansiedad y sensación de claustrofobia, lo que también podría explicar peores resultados en este grupo de pacientes. Las complicaciones relacionadas con la VNI son frecuentes, en general poco graves en sí mismas, pero su importancia viene determinada porque se puede asociar al fracaso de la VNI (266). Uno de los estímulos eferentes del centro respiratorio que condiciona el impulso respiratorio es el emocional (246). Aunque la frecuencia respiratoria medida al inicio de la terapia no presentó diferencias entre los grupos, en muchos casos, el incremento del impulso respiratorio se muestra más por medio de la hipernea que de la taquipnea, lo que condicionaría un incremento del volumen minuto pulmonar y el descenso de la PaCO<sub>2</sub>. Por último, otra posible

explicación a esta relación entre hipocapnia y un peor pronóstico es la ventilación con un volumen corriente excesivo debido no solamente a la posible hipernea producida por un impulso respiratorio excesivo (condicionado tanto por factores emocionales como por la hipoxia) sino la favorecida por el propio ventilador. La presión de soporte programada en el ventilador condiciona un volumen de gas al paciente añadido al que realiza el propio paciente, lo que puede dar lugar a un volumen corriente muy elevado, ocasionando como consecuencia un daño pulmonar secundario y mayor posibilidad de fracaso de la VNI y un peor pronóstico. Este proceso patológico, que relaciona el volumen corriente del paciente con el uso de la VNI y una peor evolución clínica, fue descrito por Carteaux et al (267) en el que analizaron de forma prospectiva 62 pacientes tratados con VNI por IRA de diferentes causas. El fracaso de la VNI se produjo en el 51% y los resultados mostraron que el volumen tidal espirado medio fue significativamente mayor en los pacientes que fracasaron con la ventilación no invasiva en comparación con los que tuvieron éxito. Además, el volumen corriente espirado se asoció de forma independiente con el fracaso de la VNI en el análisis multivariante. En otro estudio realizado posteriormente (92) se realizó un análisis post hoc de un ensayo clínico aleatorizado, con el objetivo de identificar los factores asociados con la intubación en pacientes con IRA hipoxémica tratados con diferentes técnicas de oxigenación no invasivas. El análisis de los resultados mostró que la presencia de un volumen corriente mayor de 9 ml/kg de peso ideal, una hora después del inicio de la VNI, fue predictor independiente de intubación (OR ajustada, 4,26; IC del 95 % 1,62-11,16; p = 0,003), y se asoció de forma independiente con la mortalidad a los 90 días. No obstante, estos estudios no incluyen pacientes con ICA como causa de la insuficiencia respiratoria, por lo que se necesitan más investigaciones sobre la repercusión pronóstica de la hipocapnia en este grupo de pacientes. Crystal (263) en su revisión sobre los efectos del dióxido de carbono en el miocardio, considera que la presencia de hipocapnia, con una reducción del aporte de oxígeno, puede dar lugar al deterioro de la contractilidad con aumento de las resistencias sistémicas vasculares, condicionando de esta forma la evolución clínica de los pacientes.

En nuestro trabajo, la mortalidad en UCI y en el hospital siempre es más elevada en el grupo con hipocapnia con respecto a la del grupo de hipercapnia y normocapnia, aunque esta diferencia no alcanza la significación estadística cuando se realiza el análisis mediante propensión apareada. Sin embargo, cuando se compara el grupo con hipocapnia, con respecto al no hipocápnico (normocapnia e hipercapnia), la mortalidad hospitalaria y al año es significativamente mayor en el grupo con hipocapnia. Dos estudios han analizado la relación de los parámetros de los gases sanguíneos en el inicio de la ICA con la mortalidad a mediano-largo plazo. Miñana et al (60) analizan una cohorte de 598 pacientes con ICA, con una mediana de seguimiento de 23 meses. Ni la  $PaO_2$  ni la  $PaCO_2$  se relacionan con el pronóstico a largo plazo. Sin embargo, Kato et al (260), al igual que en nuestro estudio, encuentran una relación entre la presencia de hipocapnia (definida en este estudio como un nivel menor de 31 mmHg) y la mortalidad a largo plazo de los pacientes con ICA ingresados en UCI.

En las escalas de valoración de gravedad de los pacientes críticos, como el índice SAPS II (215) o la escala HACOR (268) se evalúan las alteraciones de la ventilación/perfusión y el intercambio gaseoso a través de la  $PaO_2/FiO_2$  y la presencia de acidosis respiratoria, sin tener en cuenta la hipocapnia. Aunque los valores de estos índices, tal como los conocemos en la actualidad, no dejan de tener una gran relevancia clínica, probablemente la presencia de hipocapnia pueda utilizarse como una información adicional del nivel de gravedad del cuadro respiratorio, pudiendo marcar el pronóstico del paciente crítico con IRA.

## 5.4 PUNTOS FUERTES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El principal punto fuerte de este trabajo está relacionado con el gran tamaño muestral, ya que han sido analizados un amplio número de pacientes, siendo de los trabajos más grandes publicados hasta este momento. Otro punto importante es que se trata de un estudio observacional de diseño prospectivo que garantiza de forma más segura la validez del estudio.

Otros puntos fuertes serían:

- La representatividad de la muestra. Los pacientes analizados forman un conjunto de pacientes con ICA grave que precisaron VNI, con muy pocos criterios de exclusión, por lo que supone una representación realista de los pacientes en la práctica clínica habitual en la UCI.
- La gran cantidad de variables analizadas. En este estudio se han analizado múltiples variables, sociodemográficas, clínicas, analíticas y evolutivas, lo que ha proporcionado una gran información para el análisis de estos pacientes.
- El tratamiento estadístico mediante análisis de propensión que, tras el control de las variables de confusión más importantes relacionadas con el pronóstico, muestra unos resultados concordantes con el análisis global del estudio.
- El seguimiento al año una vez producida el alta hospitalaria, lo que ofrece una información adicional sobre la relación de los problemas agudos con el pronóstico a mediano-largo plazo.

A pesar de la presencia de los puntos fuertes que caracterizan este trabajo, el presente estudio no está exento de limitaciones y las principales están relacionadas con el carácter unicéntrico del estudio, lo que dificulta la validez externa de los resultados. La muestra analizada ha sido con pacientes críticos ingresados en UCI, por lo que los resultados no deberían de extrapolarse a

pacientes con ICA de menor gravedad, ingresados en planta médica convencional. Además, el trabajo se ha realizado en una UCI 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 el manejo de esta técnica de soporte ventilatorio, lo que podría condicionar que los resultados no pudieran extrapolarse a otras unidades de menor experiencia o con recursos técnicos.

Otras de estas limitaciones incluirían:

- El periodo de tiempo prolongado en el que se ha realizado el estudio. Este trabajo se ha realizado en un periodo de más de 20 años. Aunque el tratamiento farmacológico no ha variado mucho en este periodo, las técnicas de soporte orgánico, tanto respiratorio como no respiratorio y de diagnóstico cardiológico han ido evolucionando con el tiempo, lo que podría modificar algunos de los resultados obtenidos.
- Pese a que se han evaluado múltiples variables, existen algunas que no se han registrado. De ellas, la más importante es el volumen corriente. En este trabajo se han utilizado ventiladores específicos de VNI con una medición aproximada del volumen corriente, a diferencia de los ventiladores convencionales de críticos que disponen de neumotacógrafos más exactos.

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



## **6.CONCLUSIONES**

## 6. CONCLUSIONES

- En los pacientes con ICA el nivel de PaCO<sub>2</sub> se relaciona claramente con el fracaso de la VNI, siendo los pacientes que presentan hipocapnia los que presentan mayor numero de fracasos.
- Los pacientes con ICA presentan con frecuencia alteraciones en la PaCO<sub>2</sub>, llegando a presentar hipercapnia en la mitad de los casos e hipocapnia en un tercio.
- Los pacientes hipercápnicos presentan con más frecuencia comorbilidades asociadas (como EPOC o cardiopatía isquémica) y peor situación funcional previa al ingreso (NYHA III-IV). También presentan un nivel de gravedad mas elevado, medido por las escalas habituales, y mayor desarrollo de disfunción multiorgánica.
- Múltiples factores de riesgo independientes se relacionan con el fracaso de la VNI. La presencia de crisis HTA como desencadenante del episodio de ICA se ha mostrado como un factor protector. Entre los factores de riesgo para fracaso destaca la presencia de hipocapnia inicial.
- Los niveles de anhídrido carbónico al inicio del tratamiento con VNI no se relacionaron con la presencia de complicaciones durante el soporte no invasivo ni con el desarrollo de infección nosocomial, excepto la neumonía asociada a ventilación mecánica invasiva.
- El ajuste de los factores de confusión mediante análisis de propensión apareado muestra que la presencia de hipocapnia al inicio de la VNI se relaciona con una mayor mortalidad hospitalaria y al año de evolución, con una tendencia a mayor numero de reingresos hospitalarios.



## **7. BIBLIOGRAFÍA**

## 7- BIBLIOGRAFÍA

1. Harjola VP, Mullens W, Banaszewski M, Bauersachs J, Brunner-La Rocca HP, Chioncel O et al. Organ dysfunction, injury and failure in acute heart failure: from pathophysiology to diagnosis and management. A review on behalf of the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2017 Jul;19(7):821-836. doi: 10.1002/ejhf.872.
2. Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, Coats AJ, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG et al. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017 Oct;19(10):1242-1254. doi: 10.1002/ejhf.890.
3. Miró Ò, Llorens P, Escalada X, Herrero P, Jacob J, Gil V et al. Atención prehospitalaria a los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda en España: estudio SEMICA [Prehospital emergency care of patients with acute heart failure in Spain: the SEMICA study (Emergency Medical Response Systems for Patients with Acute Heart Failure)]. *Emergencias.* 2017 Jul;29(4):223-230. Spanish. PMID: 28825276.
4. Escoda R, Miró Ò, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, Herrero P, Gil V et al. Evolution of the clinical profile of patients with acute heart failure treated in Spanish emergency departments. *Rev Clin Esp (Barc).* 2017 Apr;217(3):127-135. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rce.2016.10.008.
5. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
6. Arrigo M, Jessup M, Mullens W, Reza N, Shah AM, Sliwa K et al. Acute heart failure. *Nat Rev Dis Primers.* 2020 Mar 5;6(1):16. doi: 10.1038/s41572-020-0151-7.
7. McCullough PA, Maynard RC. Treatment disparities in acute coronary syndromes, heart failure, and kidney disease. *Contrib Nephrol.* 2011;171:68-73. doi: 10.1159/000327230.
8. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007 Sep;93(9):1137-46. doi: 10.1136/hrt.2003.025270.
9. King KC, Goldstein S. Congestive Heart Failure And Pulmonary Edema. 2022 Sep 19. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32119444..
10. UptoDate [Internet]. Wilson S. Colucci (MD). Theo E Meyer. Approach to diagnosis and evaluation of acute decompensated heart failure in adults. 2021. [cited 7 April 2020].

Available from: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-diagnosis-and-evaluation-of-acute-decompensated-heart-failure-in-adults>.

11. UptoDate [Internet]. S Vasan R, WF Wilson P. Epidemiology and causes of heart failure. 2019 [cited 7 April 2020]; Available from: <https://www.uptodate.com/epidemiology-and-causes-of-heart-failure/insuficiencia%20cardiacae=search%6>
12. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020 Aug;22(8):1342-1356. doi: 10.1002/ejhf.1858.
13. Farmakis D, Parissis J, Lekakis J, Filippatos G. Acute heart failure: Epidemiology, risk factors, and prevention. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015 Mar;68(3):245-8. doi: 10.1016/j.rec.2014.11.004.
14. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2016 Mar;18(3):242-52. doi: 10.1002/ejhf.483.
15. UptoDate [Internet]. Warren J. Manning (MD). Barbara M, Srichai M. Test to evaluate left ventricular systolic function. 2021. [cited 17 April 2021]; <https://www.uptodate.com/contents/tests-to-evaluate-left-ventricular-systolic-function>.
16. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):999-1008. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61752-3.
17. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2004 Sep;25(18):1614-9. doi: 10.1016/j.ehj.2004.06.038.
18. Jeger RV, Pfister O, Radovanovic D, Eberli FR, Rickli H, Urban P et al. Heart failure in patients admitted for acute coronary syndromes: A report from a large national registry. *Clin Cardiol*. 2017 Oct;40(10):907-913. doi: 10.1002/clc.22745.
19. Harrington J, Jones WS, Udell JA, Hannan K, Bhatt DL, Anker SD et al. Acute Decompensated Heart Failure in the Setting of Acute Coronary Syndrome. *JACC Heart Fail*. 2022 Jun;10(6):404-414. doi: 10.1016/j.jchf.2022.02.008.
20. UpToDate [Internet]. Colucci W. Overview of the management of heart failure with reduced ejection fraction in adults. 2019 [cited 7 April 2020]; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction inadultsinsuficiencia%20c>
21. Lawson CA, Zaccardi F, Squire I, Ling S, Davies MJ, Lam CSP, et al. 20-year trends in cause-specific heart failure outcomes by sex, socioeconomic status, and place of diagnosis: a population-based study. *Lancet Public Health*. 2019;4(8):e406–20.

22. Christiansen MN, Køber L, Weeke P, Vasan RS, Jeppesen JL, Smith JG et al. Age-Specific Trends in Incidence, Mortality, and Comorbidities of Heart Failure in Denmark, 1995 to 2012. *Circulation*. 2017 Mar 28;135(13):1214-1223. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025941.
23. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med*. 2015 Jun;175(6):996-1004. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0924.
24. UptoDate [Internet]. A Borlaug B. Clinical manifestations and diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. 2019 [cited 7 April 2020];. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-heart-failure-with-preserved-ejection-fraction/%20c%E2%80%A6>
25. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet*. 2018 Feb 10;391(10120):572-580. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32520-5.
26. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2013 Jul;15(7):808-17. doi: 10.1093/eurjhf/hft050.
27. Llorens P, Escoda R, Miró Ò, Herrero-Puente P, Martín-Sánchez FJ, Jacob J et al. Características clínicas, terapéuticas y evolutivas de los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda atendidos en servicios de urgencias españoles: Registro EAHFE (Epidemiology of Acute Heart Failure in Spanish Emergency Departments). *Emergencias*. 2015 Feb;27(1):11-22. Spanish. PMID: 29077328.
28. Yusuf S, Rangarajan S, Teo K, Islam S, Li W, Liu L et al. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. *N Engl J Med*. 2014 Aug 28;371(9):818-27. doi: 10.1056/NEJMoa1311890.
29. Tejedo AA, Miró Ò. Prevalencia de factores precipitantes de insuficiencia cardiaca aguda y su impacto pronóstico: una revisión sistemática. *Revista de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias*, 2017. 29, (3) 185-193.
30. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S et al. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail*. 2015 Jun;17(6):544-58. doi: 10.1002/ejhf.289.
31. Weintraub NL, Collins SP, Pang PS, Levy PD, Anderson AS, Arslanian-Engoren C et al. Acute heart failure syndromes: emergency department presentation, treatment, and disposition: current approaches and future aims: a scientific statement from the

- American Heart Association. *Circulation*. 2010 Nov 9;122(19):1975-96. doi: 10.1161/CIR.0b013e3181f9a223.
32. Janssens U. Akute Herzinsuffizienz [Acute heart failure]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2012 Jun;107(5):397-423; quiz 424-5. German. doi: 10.1007/s00063-012-0118-x.
  33. Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, Coats AJ, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG et al. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017 Oct;19(10):1242-1254. doi: 10.1002/ejhf.890.
  34. Levy B, Clere-Jehl R, Legras A, Morichau-Beauchant T, Leone M, Frederique G et al. Epinephrine Versus Norepinephrine for Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jul 10;72(2):173-182. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.051.
  35. Baran DA, Grines CL, Bailey S, Burkhoff D, Hall SA, Henry TD et al. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock: This document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019 Jul 1;94(1):29-37. doi: 10.1002/ccd.28329.
  36. Ponikowski P, Jankowska EA. Patogenia y presentación clínica de la insuficiencia cardiaca aguda. *Rev Esp Cardiol*. 2015 Apr;68(4):331–7.
  37. UpToDate [Internet]. Colucci W. Overview of the management of heart failure with reduced ejection fraction in adults. 2019 [cited 7 April 2020];. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction-inadults/print?search=insuficiencia%20c>
  38. UptoDate [Internet]. Givertz MM, Haghighat A. Causes and pathophysiology of high-output heart failure 2021 [cited 7 February 2020]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/causes-and-pathophysiology-of-high-output-heart-failure>
  39. Mehta PA, Dubrey SW. High output heart failure. *QJM*. 2009 Apr;102(4):235-41. doi: 10.1093/qjmed/hcn147. Epub 2008 Nov 5. PMID: 18990720.
  40. UptoDate [Internet]. Barry A. Insuficiencia cardíaca derecha: Manifestaciones clínicas y diagnóstico. 2021 [cited 23 October 2021]. Available from: [www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-right-ventricle](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-right-ventricle).
  41. Mac Sweeney R, McAuley DF, Matthay MA. Acute lung failure. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011 Oct;32(5):607-25. doi: 10.1055/s-0031-1287870.
  42. Arrigo M, Jessup M, Mullens W, Reza N, Shah AM, Sliwa K, Mebazaa A. Acute heart failure. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Mar 5;6(1):16. doi: 10.1038/s41572-020-0151-7.

43. Takagi K, Kimmoun A, Sato N, Mebazaa A. Management of Acute Heart Failure during an Early Phase. *Int J Heart Fail.* 2020 Apr 17;2(2):91-110. doi: 10.36628/ijhf.2019.0014.
44. UptoDate [Internet]. Pinto DS, Garan AR. Fisiopatología del edema pulmonar cardiogénico. 2021 [cited 23 March 2021]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-of-cardiogenic-pulmonary-edema/print?search=acuteheartfailure&source=search\\_result&select...1/14](https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-of-cardiogenic-pulmonary-edema/print?search=acuteheartfailure&source=search_result&select...1/14)
45. Ingbar DH. Cardiogenic pulmonary edema: mechanisms and treatment - an intensivist's view. *Curr Opin Crit Care.* 2019 Aug;25(4):371-378. doi: 10.1097/MCC.0000000000000626.
46. Tarvasmäki T, Harjola VP, Tolonen J, Siirilä-Waris K, Nieminen MS, Lassus J for the FINN-AKVA study group. Management of acute heart failure and the effect of systolic blood pressure on the use of intravenous therapies. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2013; 2: 219–225.
47. Bellone A, Barbieri A, Ricci C, Iori E, Donateo M, Massobrio M, Bendinelli S. Acute effects of non-invasive ventilatory support on functional mitral regurgitation in patients with exacerbation of congestive heart failure. *Intensive Care Med.* 2002; 28:1348-1350.
48. Martínez F, Martínez-Ibañez L, Pichler G, Ruiz A, Redon J. Multimorbidity and acute heart failure in internal medicine. *Int J Cardiol.* 2017 Apr 1;232:208-215. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.01.020.
49. Chua TP, Coats AJ. The lungs in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 1995 Jul;16(7):882-7. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a061019.
50. Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, Grieten L, Malbrain M, Tang WH et al. Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Aug 6;62(6):485-95. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.070.
51. Hsu CY, Ordoñez JD, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Go AS. The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008 Jul;74(1):101-7. doi: 10.1038/ki.2008.107.
52. Núñez J, Miñana G, Santas E, Bertomeu-González V. Cardiorenal Syndrome in Acute Heart Failure: Revisiting Paradigms. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2015 May;68(5):426-35. doi: 10.1016/j.rec.2014.10.016.
53. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Feb 17;53(7):589-596. doi: 10.1016/j.jacc.2008.05.068. .
54. Liang KV, Williams AW, Greene EL, Redfield MM. Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome. *Crit Care Med.* 2008 Jan;36(1 Suppl):S75-88. doi: 10.1097/01.CCM.0000296270.41256.5C.

55. Nikolaou M, Parissis J, Yilmaz MB, Seronde MF, Kivikko M, Laribi S et al. Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. *Eur Heart J*. 2013 Mar;34(10):742-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehs332.
56. Levin SN, Hajduk AM, McManus DD, Darling CE, Gurwitz JH, Spencer FA et al. Cognitive status in patients hospitalized with acute decompensated heart failure. *Am Heart J*. 2014 Dec;168(6):917-23. doi: 10.1016/j.ahj.2014.08.008.
57. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019 Jun;21(6):715-731. doi: 10.1002/ejhf.1494
58. Tarvasmäki T, Harjola VP, Nieminen MS, Siirilä-Waris K, Tolonen J, Tolppanen H et al. Acute heart failure with and without concomitant acute coronary syndromes: patient characteristics, management, and survival. *J Card Fail*. 2014 Oct;20(10):723-730. doi: 10.1016/j.cardfail.2014.07.008.
59. Levitov A, Frankel HL, Blaivas M, Kirkpatrick AW, Su E, Evans D et al. Elbarbary M. Guidelines for the Appropriate Use of Bedside General and Cardiac Ultrasonography in the Evaluation of Critically Ill Patients-Part II: Cardiac Ultrasonography. *Crit Care Med*. 2016 Jun;44(6):1206-27. doi: 10.1097/CCM.0000000000001847.
60. Miñana G, Núñez J, Bañuls P, Sanchis J, Núñez E, Robles R e al. Prognostic implications of arterial blood gases in acute decompensated heart failure. *Eur J Intern Med*. 2011 Oct;22(5):489-94. doi: 10.1016/j.ejim.2011.01.014.
61. Di Somma S, Magrini L. Drug Therapy for Acute Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015 Aug;68(8):706-13. doi: 10.1016/j.rec.2015.02.019.
62. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL et al. American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Clinical Cardiology. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019 Apr 16;139(16):e840-e878. doi: 10.1161/CIR.0000000000000664.
63. Walker DM, Gale CP, Lip G, Martin-Sanchez FJ, McIntyre HF, Mueller C et al. Editor's Choice - Frailty and the management of patients with acute cardiovascular disease: A position paper from the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018 Mar;7(2):176-193. doi: 10.1177/2048872618758931.
64. Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med*. 2008 Jul 10;359(2):142-51. doi: 10.1056/NEJMoa0707992.
65. Maraffi T, Brambilla AM, Cosentini R. Non-invasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: how to do it. *Intern Emerg Med*. 2018 Jan;13(1):107-111. doi: 10.1007/s11739-017-1751-4.

66. Ter Maaten JM, Martens P, Damman K, Dickstein K, Ponikowski P, Lang CC et al. Higher doses of loop diuretics limit uptitration of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol*. 2020 Aug;109(8):1048-1059. doi: 10.1007/s00392-020-01598-w.
67. Kapelios CJ, Laroche C, Crespo-Leiro MG, Anker SD, Coats AJS, Díaz-Molina B et al. Association between loop diuretic dose changes and outcomes in chronic heart failure: observations from the ESC-EORP Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2020 Aug;22(8):1424-1437. doi: 10.1002/ejhf.1796.
68. Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF). Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Mar 27;287(12):1531-40. doi: 10.1001/jama.287.12.1531.
69. Maack C, Eschenhagen T, Hamdani N, Heinzl FR, Lyon AR, Manstein DJ et al. , Treatments targeting inotropy. *Eur Heart J*. 2019 Nov 21;40(44):3626-3644. doi: 10.1093/eurheartj/ehy600.
70. Follath F, Yilmaz MB, Delgado JF, Parissis JT, Porcher R, Gayat E et al. Clinical presentation, management and outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF). *Intensive Care Med*. 2011 Apr;37(4):619-26. doi: 10.1007/s00134-010-2113-0.
71. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010 Mar 4;362(9):779-89. doi: 10.1056/NEJMoa0907118.
72. Peacock WF, Hollander JE, Diercks DB, Lopatin M, Fonarow G, Emerman CL. Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure: an ADHERE analysis. *Emerg Med J*. 2008 Apr;25(4):205-9. doi: 10.1136/emj.2007.050419.
73. O'Driscoll BR, Howard LS, Earis J, Mak V; British Thoracic Society Emergency Oxygen Guideline Group; BTS Emergency Oxygen Guideline Development Group. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *Thorax*. 2017 Jun;72(Suppl 1):ii1-ii90. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-209729.
74. O'Driscoll BR, Howard LS, Earis J, Mak V. British Thoracic Society Guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *BMJ Open Respir Res*. 2017 May 15;4(1):e000170.
75. 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 Nov 11;17(6):R269.
76. Makdee O, Monsomboon A, Surabenjawong U, Praphruetkit N, Chaisirin W, Chakorn T, et al. High-Flow Nasal Cannula Versus Conventional Oxygen Therapy in Emergency

- Department Patients With Cardiogenic Pulmonary Edema: A Randomized Controlled Trial. *Ann Emerg Med.* 2017 Oct;70(4):465-472.e2.
77. Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Feb;163(2):540-77. doi: 10.1164/ajrccm.163.2.9906116.
  78. Ferrer M. The art and science of non-invasive ventilation. *Shortness of breath .* 2014;3:12–24.
  79. Moerer O, Vasques F, Duscio E, Cipulli F, Romitti F, Gattinoni L, Quintel M. Extracorporeal Gas Exchange. *Crit Care Clin.* 2018 Jul;34(3):413-422. doi: 10.1016/j.ccc.2018.03.011.
  80. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2009 Oct 17;374(9698):1351-63. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61069-2.
  81. Vanpee D, Delaunois L, Gillet JB. Non-invasive positive pressure ventilation for exacerbation of chronic obstructive pulmonary patients in the emergency department. *Eur J Emerg Med.* 2001 Mar;8(1):21-5. doi: 10.1097/00063110-200103000-00005.
  82. Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet.* 2009 Jul 18;374(9685):250-9. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60496-7.
  83. Moritz F, Benichou J, Vanheste M, Richard JC, Line S, Hellot MF et al. Boussignac continuous positive airway pressure device in the emergency care of acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomized pilot study. *Eur J Emerg Med.* 2003 Sep;10(3):204-8. doi: 10.1097/00063110-200309000-00009.
  84. Scala R, Naldi M. Ventilators for noninvasive ventilation to treat acute respiratory failure. *Respir Care.* 2008 Aug;53(8):1054-80. PMID: 18655744.
  85. 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 Feb;66(2):170-8. doi: 10.1136/thx.2010.142661.
  86. Huang T, Zhou FC, 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 Apr;23(4):216-9. Chinese. PMID: 21473823.
  87. de Luca A, Sall FS, Khoury A. Leak Compensation Algorithms: The Key Remedy to Noninvasive Ventilation Failure? *Respir Care.* 2017 Jan 1;62(1):135–6.

88. Ueno Y, Nakanishi N, Oto J, Imanaka H, Nishimura M. A bench study of the effects of leak on ventilator performance during noninvasive ventilation. *Respir Care*. 2011 Nov;56(11):1758-64. doi: 10.4187/respcare.01145.
89. Carteaux G, Lyazidi A, Cordoba-Izquierdo A, Vignaux L, Jolliet P, Thille AW et al. Patient-ventilator asynchrony during noninvasive ventilation: a bench and clinical study. *Chest*. 2012 Aug;142(2):367-376. doi: 10.1378/chest.11-2279.
90. Hess DR. How to initiate a noninvasive ventilation program: bringing the evidence to the bedside. *Respir Care*. 2009 Feb;54(2):232-43; discussion 243-5. PMID: 19173755.
91. BaHamam 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 Feb;63(2):227-237. doi: 10.4187/respcare.05787.
92. 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 Feb;46(2):208-215. doi: 10.1097/CCM.0000000000002818.
93. Nava S, Navalesi P, Gregoretti C. Interfaces and humidification for noninvasive mechanical ventilation. *Respir Care*. 2009 Jan;54(1):71-84. PMID: 19111108.
94. Fraticelli AT, Lellouche F, L'her E, Taillé S, Mancebo J, Brochard L. Physiological effects of different interfaces during noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2009 Mar;37(3):939-45. doi: 10.1097/CCM.0b013e31819b575f.
95. Amano H, Imamura K, Hatao F, Shimizu T, Tobisawa S, Hayashi K et al. A Newly Developed Mask Facilitates Management During Percutaneous Endoscopic Gastrostomy Introduction in Patients with Respiratory Compromise. *Am Surg*. 2016 Nov 1;82(11):298-300. PMID: 28206915..
96. Costa R, Navalesi P, Spinazzola G, Rossi M, Cavaliere F, Antonelli M et al. Comparative evaluation of different helmets on patient-ventilator interaction during noninvasive ventilation. *Intensive Care Med*. 2008 Jun;34(6):1102-8. doi: 10.1007/s00134-008-1041-8.
97. 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 Apr;35(4):656-62. doi: 10.1007/s00134-008-1354-7.
98. 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 Jan;100(1):16-24. doi: 10.1097/0000542-200401000-00007.
99. 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 Jul;138(1):114-20. doi: 10.1378/chest.09-2290.
100. 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 Aug 23;20(1):265. doi: 10.1186/s13054-016-1449-4.
  101. Mehta AB, Douglas IS, Walkey AJ. Evidence-based Utilization of Noninvasive Ventilation and Patient Outcomes. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 Nov;14(11):1667-1673. doi: 10.1513/AnnalsATS.201703-208OC.
  102. Antonaglia V, Ferluga M, Molino R, Lucangelo U, Peratoner A, Roman-Pognuz E et al. Comparison of noninvasive ventilation by sequential use of mask and helmet versus mask in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a preliminary study. *Respiration*. 2011;82(2):148-54. doi: 10.1159/000324259.
  103. Chacur FH, Vilella Felipe LM, Fernandes CG, Lazzarini LC. 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. doi: 10.1159/000324441.
  104. Cuvelier A, Pujol W, Pramil S, Molano LC, Viacroze C, Muir JF. Cephalic versus oronasal mask for noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2009 Mar;35(3):519-26. doi: 10.1007/s00134-008-1327-x.
  105. 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. doi: 10.1155/2017/2048032.
  106. 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 Jun 14;315(22):2435-41. doi: 10.1001/jama.2016.6338.
  107. Crimi C, Noto A, Princi P, Esquinas A, Nava S. A European survey of noninvasive ventilation practices. *Eur Respir J*. 2010 Aug;36(2):362-9. doi: 10.1183/09031936.00123509.
  108. 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 Apr 5;4(4):CD005351. doi: 10.1002/14651858.CD005351.pub4.
  109. Ferrero G. Modos ventilatorios en ventilación no invasiva. *Rev Chil Enf Respir*. 2008;24:240-250.
  110. Masip J. Noninvasive Ventilation in Acute Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2019 Aug;16(4):89-97. doi: 10.1007/s11897-019-00429-y.

111. Volsko TA. Devices Used for CPAP Delivery. *Respir Care*. 2019 Jun;64(6):723-734. doi: 10.4187/respcare.06625.
112. Park M, Lorenzi-Filho G, Feltrim MI, Viecili PR, Sangean MC, Volpe M et al. Oxygen therapy, continuous positive airway pressure, or noninvasive bilevel positive pressure ventilation in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema. *Arq Bras Cardiol*. 2001 Mar;76(3):221-30. English, Portuguese. doi: 10.1590/s0066-782x2001000300005. .
113. Younes M, Puddy A, Roberts D, Light RB, Quesada A, Taylor K et al. Proportional assist ventilation. Results of an initial clinical trial. *Am Rev Respir Dis*. 1992 Jan;145(1):121-9. doi: 10.1164/ajrccm/145.1.121.
114. 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 Nov 1;164(9):1606-11. doi: 10.1164/ajrccm.164.9.2011119.
115. Wysocki M, Richard JC, Meshaka P. Noninvasive proportional assist ventilation compared with noninvasive pressure support ventilation in hypercapnic acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2002 Feb;30(2):323-9. doi: 10.1097/00003246-200202000-00010.
116. Sinderby C, Beck J. Neurally adjusted ventilatory assist in non-invasive ventilation. *Minerva Anesthesiol*. 2013 Aug;79(8):915-25. Epub 2013 Apr 5. PMID: 23558763.
117. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2015 Sep 17;373(12):1095-105. doi: 10.1056/NEJMoa1506459.
118. Cabrini L, Esquinas A, Pasin L, Nardelli P, Frati E, Pintaudi M, et al. An International Survey on Noninvasive Ventilation Use for Acute Respiratory Failure in General Non-Monitored Wards. *Respir Care*. 2015 Apr 1;60(4):586–92. doi: 10.4187/respcare.03593.
119. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax*. 2002 Mar;57(3):192-211. doi: 10.1136/thorax.57.3.192.
120. Aliberti S, Messinesi G, Gamberini S, Maggiolini S, Visca D, Galavotti V et al. Non-invasive mechanical ventilation in patients with diffuse interstitial lung diseases. *BMC Pulm Med*. 2014 Dec 5;14:194. doi: 10.1186/1471-2466-14-194.
121. Çiftci F, Çiledağ A, Erol S, Kaya A. Non-invasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure in older patients. *Wien Klin Wochenschr*. 2017 Oct;129(19-20):680-686. doi: 10.1007/s00508-017-1182-2.
122. Rochweg 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 Aug 31;50(2):1602426. doi: 10.1183/13993003.02426-2016.

123. Pang D, Keenan SP, Cook DJ, Sibbald WJ. The effect of positive pressure airway support on mortality and the need for intubation in cardiogenic pulmonary edema: a systematic review. *Chest*. 1998 Oct;114(4):1185-92. doi: 10.1378/chest.114.4.1185.
124. Nadar S, Prasad N, Taylor RS, Lip GY. Positive pressure ventilation in the management of acute and chronic cardiac failure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2005 Mar 18;99(2):171-85. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.03.047.
125. Winck JC, Azevedo LF, Costa-Pereira A, Antonelli M, Wyatt JC. Efficacy and safety of non-invasive ventilation in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema--a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2006;10(2):R69. doi: 10.1186/cc4905.
126. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J, Graham P, Bersten AD. Effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. *Lancet*. 2006 Apr 8;367(9517):1155-63. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68506-1.
127. Collins SP, Mielniczuk LM, Whittingham HA, Boseley ME, Schramm DR, Storrow AB. The use of noninvasive ventilation in emergency department patients with acute cardiogenic pulmonary edema: a systematic review. *Ann Emerg Med*. 2006 Sep;48(3):260-9, 269.e1-4. doi: 10.1016/j.annemergmed.2006.01.038.
128. Ho KM, Wong K. A comparison of continuous and bi-level positive airway pressure non-invasive ventilation in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. *Crit Care*. 2006;10(2):R49. doi: 10.1186/cc4861.
129. Vital FM, Saconato H, Ladeira MT, Sen A, Hawkes CA, Soares B et al. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary edema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16;(3):CD005351. doi: 10.1002/14651858.CD005351.
130. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D. Is noninvasive pressure support ventilation as effective and safe as continuous positive airway pressure in cardiogenic pulmonary oedema? *Singapore Med J*. 2009 Jun;50(6):595-603. PMID: 19551313.
131. Potts JM. Noninvasive positive pressure ventilation: effect on mortality in acute cardiogenic pulmonary edema: a pragmatic meta-analysis. *Pol Arch Med Wewn*. 2009 Jun;119(6):349-53. PMID: 19694215.
132. Weng CL, Zhao YT, Liu QH, Fu CJ, Sun F, Ma YL et al. Meta-analysis: Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med*. 2010 May 4;152(9):590-600. doi: 10.7326/0003-4819-152-9-201005040-00009.
133. Mariani J, Macchia A, Belziti C, Deabreu M, Gagliardi J, Doval H, Tognoni G, Tajer C. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Card Fail*. 2011 Oct;17(10):850-9. doi: 10.1016/j.cardfail.2011.05.010.

134. Li H, Hu C, Xia J, Li X, Wei H, Zeng X et al. A comparison of bilevel and continuous positive airway pressure noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Am J Emerg Med.* 2013 Sep;31(9):1322-7. doi: 10.1016/j.ajem.2013.05.043.
135. Carrillo-Alemán L, López-Martínez A, Carrillo-Alcaraz A, Guia M, Renedo-Villarroya A, Alonso-Fernández N et al. Outcome of patients with acute heart failure secondary to acute myocardial infarction treated with noninvasive mechanical ventilation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2022 Jan;75(1):50-59. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2020.10.003.
136. Carrillo Alemán L. Efectividad de la Ventilación Mecánica no Invasiva en el Edema Agudo de Pulmón Cardiogénico Secundario a Síndrome Coronario Agudo. [master's thesis] 2019. Murcia: Universidad de Murcia.
137. Bendjelid K, Schütz N, Suter PM, Fournier G, Jacques D, Fareh S et al. Does continuous positive airway pressure by face mask improve patients with acute cardiogenic pulmonary edema due to left ventricular diastolic dysfunction? *Chest.* 2005 Mar;127(3):1053-8. doi: 10.1378/chest.127.3.1053.
138. Cosentini R, Aliberti S, Bignamini A, Piffer F, Brambilla AM. Mortality in acute cardiogenic pulmonary edema treated with continuous positive airway pressure. *Intensive Care Med.* 2009 Feb;35(2):299-305. doi: 10.1007/s00134-008-1281-7.
139. Spinar J, Parenica J, Vitovec J, Widimsky P, Linhart A, Fedorco M et al.. Baseline characteristics and hospital mortality in the Acute Heart Failure Database (AHEAD) Main registry. *Crit Care.* 2011;15(6):R291. doi: 10.1186/cc10584.
140. Metkus TS, Albaeni A, Chandra-Strobos N, Eid SM. Incidence and Prognostic Impact of Respiratory Support in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2017 Jan 15;119(2):171-177. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.09.037.
141. Puymirat E, Fagon JY, Aegerter P, Diehl JL, Monnier A, Hauw-Berlemont C et al. Cardiogenic shock in intensive care units: evolution of prevalence, patient profile, management and outcomes, 1997-2012. *Eur J Heart Fail.* 2017 Feb;19(2):192-200. doi: 10.1002/ejhf.646.
142. 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 Mar 1;230:191-197. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.12.175.
143. Nakazawa T, Funakoshi H, Sakurai C, Iwata K, Yamazaki S, Homma Y et al. The Association Between Early Administration of Noninvasive Ventilation and Short-Term Outcome for Acute Heart Failure. *Cureus.* 2021 Oct 19;13(10):e18909. doi: 10.7759/cureus.18909.

144. Ohbe H, Matsui H, Yasunaga H. Intensive care unit versus high-dependency care unit for patients with acute heart failure: a nationwide propensity score-matched cohort study. *J Intensive Care*. 2021 Dec 20;9(1):78. doi: 10.1186/s40560-021-00592-2.
145. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol*. 2017 Nov;33(11):1342-1433. doi: 10.1016/j.cjca.2017.08.022.
146. Shigemura M, Lecuona E, Sznajder JI. Effects of hypercapnia on the lung. *J Physiol*. 2017 Apr 15;595(8):2431-2437. doi: 10.1113/JP273781. Epub 2017 Feb 14.
147. Nin N, Angulo M, Briva A. Effects of hypercapnia in acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med*. 2018 Jan;6(2):37. doi: 10.21037/atm.2018.01.09.
148. Morales Quinteros L, Bringué Roque J, Kaufman D, Artigas Raventós A. Importance of carbon dioxide in the critical patient: Implications at the cellular and clinical levels. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2019 May;43(4):234-242. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medin.2018.01.005.
149. Konishi M, Akiyama E, Suzuki H, Iwahashi N, Maejima N, Tsukahara K et al. Hypercapnia in patients with acute heart failure. *ESC Heart Fail*. 2015 Mar;2(1):12-19. doi: 10.1002/ehf2.12023.
150. Vonderbank S, Gibis N, Schulz A, Boyko M, Erbuth A, Gürleyen H et al. Hypercapnia at Hospital Admission as a Predictor of Mortality. *Open Access Emerg Med*. 2020 Jun 26;12:173-180. doi: 10.2147/OAEM.S242075.
151. Fuller BM, Mohr NM, Drewry AM, Ferguson IT, Trzeciak S, Kollef MH et al. Partial pressure of arterial carbon dioxide and survival to hospital discharge among patients requiring acute mechanical ventilation: A cohort study. *J Crit Care*. 2017 Oct;41:29-35. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.04.033.
152. Nin N, Muriel A, Peñuelas O, Brochard L, Lorente JA, Ferguson ND et al. Severe hypercapnia and outcome of mechanically ventilated patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2017 Feb;43(2):200-208. doi: 10.1007/s00134-016-4611-1.
153. Mrazkova H, Lischke R, Hodyc D, Herget J. The protective effect of hypercapnia on ischemia-reperfusion injury in lungs. *Respir Physiol Neurobiol*. 2015 Jan 1;205:42-6. doi: 10.1016/j.resp.2014.10.002.
154. Scala R, Pisani L. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure: which recipe for success? *Eur Respir Rev*. 2018 Jul 11;27(149):180029. doi: 10.1183/16000617.0029-2018.
155. Tiruvoipati R, Pilcher D, Buscher H, Botha J, Bailey M. Effects of Hypercapnia and Hypercapnic Acidosis on Hospital Mortality in Mechanically Ventilated Patients. *Crit Care Med*. 2017 Jul;45(7):e649-e656. doi: 10.1097/CCM.0000000000002332.

156. Clyde TP, Coletta M, Jones C, Kilgannon H, Fuller BM, Trzeciak S et al. Effects of hypercapnia in sepsis: protocol for a systematic review of clinical and preclinical data. *Syst Rev*. 2018 Oct 22;7(1):171. doi: 10.1186/s13643-018-0840-4. .
157. Kregenow DA, Rubenfeld GD, Hudson LD, Swenson ER. Hypercapnic acidosis and mortality in acute lung injury. *Crit Care Med*. 2006 Jan;34(1):1-7. doi: 10.1097/01.ccm.0000194533.75481.03.
158. Morales-Quinteros L, Camprubí-Rimblas M, Bringué J, Bos LD, Schultz MJ, Artigas A. The role of hypercapnia in acute respiratory failure. *Intensive Care Med Exp*. 2019 Jul 25;7(Suppl 1):39. doi: 10.1186/s40635-019-0239-0.
159. Barnes T, Parhar K, Zochios V. Hypercapnia vs normocapnia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2018 Feb 2;79(2):118. doi: 10.12968/hmed.2018.79.2.118.
160. Laserna E, Sibila O, Aguilar PR, Mortensen EM, Anzueto A, Blanquer JM et al. Hypocapnia and hypercapnia are predictors for ICU admission and mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2012 Nov;142(5):1193-1199. doi: 10.1378/chest.12-0576.
161. Ahmadi Z, Bornefalk-Hermansson A, Franklin KA, Midgren B, Ekström MP. Hypo- and hypercapnia predict mortality in oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease: a population-based prospective study. *Respir Res*. 2014 Mar 13;15(1):30. doi: 10.1186/1465-9921-15-30.
162. Blankenburg T, Benthin C, Pohl S, Bramer A, Kalbitz F, Lautenschläger C et al. Survival of Hypercapnic Patients with COPD and Obesity Hypoventilation Syndrome Treated with High Intensity Non Invasive Ventilation in the Daily Routine Care. *Open Respir Med J*. 2017 Jun 30;11:31-40. doi: 10.2174/1874306401711010031.
163. Masip J, Páez J, Sánchez B, Cancio B. Hypocapnia in acute pulmonary edema. *Respiration*. 2004 Nov-Dec;71(6):657. doi: 10.1159/000081773.
164. Ohn J, Affey GL, Avanagh PK. Hypocapnia [Internet]. *N Engl J Med* 2002; 347:43-53. doi: 10.1056/NEJMra012457. 2002. Available from: [www.nejm.org](http://www.nejm.org)
165. Laffey JG, Kavanagh BP. Carbon dioxide and the critically ill--too little of a good thing? *Lancet*. 1999 Oct 9;354(9186):1283-6. doi: 10.1016/S0140-6736(99)02388-0.
166. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery*. 2017 Jan 1;80(1):6-15. doi: 10.1227/NEU.0000000000001432.
167. Domino KB, Lu Y, Eisenstein BL, Hlastala MP. Hypocapnia worsens arterial blood oxygenation and increases VA/Q heterogeneity in canine pulmonary edema. *Anesthesiology*. 1993 Jan;78(1):91-9. doi: 10.1097/00000542-199301000-00014.

168. Dony P, Dramaix M, Boogaerts JG. Hypocapnia measured by end-tidal carbon dioxide tension during anesthesia is associated with increased 30-day mortality rate. *J Clin Anesth.* 2017 Feb;36:123-126. doi: 10.1016/j.jclinane.2016.10.028.
169. Laffey JG, Engelberts D, Duggan M, Veldhuizen R, Lewis JF, Kavanagh BP. Carbon dioxide attenuates pulmonary impairment resulting from hyperventilation. *Crit Care Med.* 2003 Nov;31(11):2634-40. doi: 10.1097/01.CCM.0000089646.
170. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):788-800. doi: 10.1001/jama.2016.0291.
171. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Madotto F, Fan E et al. Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Jan 1;195(1):67-77. doi: 10.1164/rccm.201606-1306OC.
172. Yundt KD, Diringner MN. The use of hyperventilation and its impact on cerebral ischemia in the treatment of traumatic brain injury. *Crit Care Clin.* 1997 Jan;13(1):163-84. doi: 10.1016/s0749-0704(05)70300-6.
173. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J.* 2005 Feb;149(2):209-16. doi: 10.1016/j.ahj.2004.08.005.
174. Masip J, Páez J, Merino M, Parejo S, Vecilla F, Riera C et al. Risk factors for intubation as a guide for noninvasive ventilation in patients with severe acute cardiogenic pulmonary edema. *Intensive Care Med.* 2003 Nov;29(11):1921-8. doi: 10.1007/s00134-003-1922-9.
175. Noura S, Boukef R, Bouida W, Kerkeni W, Beltaief K, Boubaker H et al. Non-invasive pressure support ventilation and CPAP in cardiogenic pulmonary edema: a multicenter randomized study in the emergency department. *Intensive Care Med.* 2011 Feb;37(2):249-56. doi: 10.1007/s00134-010-2082-3.
176. Nava S, Carbone G, DiBattista N, Bellone A, Baiardi P, Cosentini R et al. Noninvasive ventilation in cardiogenic pulmonary edema: a multicenter randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Dec 15;168(12):1432-7. doi: 10.1164/rccm.200211-1270OC.
177. 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 Oct;55(10):819-25. doi: 10.1136/thorax.55.10.819.
178. Ferrari G, Olliveri F, De Filippi G, Milan A, Aprà F, Boccuzzi A et al. Noninvasive positive airway pressure and risk of myocardial infarction in acute cardiogenic pulmonary

- edema: continuous positive airway pressure vs noninvasive positive pressure ventilation. *Chest*. 2007 Dec;132(6):1804-9. doi: 10.1378/chest.07-1058.
179. Lazzeri C, Gensini GF, Picariello C, Attanà P, Mattesini A, Chiostrì M et al. Acidemia in severe acute cardiogenic pulmonary edema treated with noninvasive pressure support ventilation: a single-center experience. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2015 Sep;16(9):610-5. doi: 10.2459/JCM.0000000000000079.
  180. Contou D, Fragnoli C, Córdoba-Izquierdo A, Boissier F, Brun-Buisson C, Thille AW. Severe but not mild hypercapnia affects the outcome in patients with severe cardiogenic pulmonary edema treated by non-invasive ventilation. *Ann Intensive Care*. 2015; 5:14. doi: 10.1186/cc13103.
  181. Contou D, Fragnoli C, Córdoba-Izquierdo A, Boissier F, Brun-Buisson C, Thille AW. Noninvasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure: intubation rate in an experienced unit. *Respir Care*. 2013 Dec;58(12):2045-52. doi: 10.4187/respcare.02456.
  182. Masip J, Betbesé AJ, Páez J, Vecilla F, Cañizares R, Padró J et al. Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomised trial. *Lancet*. 2000 Dec 23-30;356(9248):2126-32. doi: 10.1016/s0140-6736(00)03492-9.
  183. Park M, Sangean MC, Volpe Mde S, Feltrim MI, Nozawa E, Leite PF et al. Randomized, prospective trial of oxygen, continuous positive airway pressure, and bilevel positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Crit Care Med*. 2004 Dec;32(12):2407-15. doi: 10.1097/01.ccm.0000147770.20400.10.
  184. Moritz F, Brousse B, Gellée B, Chajara A, L'Her E, Hellot MF et al. Continuous positive airway pressure versus bilevel noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: a randomized multicenter trial. *Ann Emerg Med*. 2007 Dec;50(6):666-75, 675.e1. doi: 10.1016/j.annemergmed.2007.06.488.
  185. Pagano A, Numis FG, Rosato V, Russo T, Porta G et al. Pressure support ventilation vs Continuous positive airway pressure for treating of acute cardiogenic pulmonary edema: A pilot study. *Respir Physiol Neurobiol*. 2018 Sep;255:7-10. doi: 10.1016/j.resp.2018.04.007.
  186. Lainscak M, Anker SD. Heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, and asthma: numbers, facts, and challenges. *ESC Heart Fail*. 2015 Sep;2(3):103-107. doi: 10.1002/ehf2.12055.
  187. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, Hochadel M, Komajda M, Lassus J, Lopez-Sendon JL, Ponikowski P, Tavazzi L; EuroHeart Survey Investigators; Heart Failure Association, European Society of Cardiology. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J*. 2006 Nov;27(22):2725-36. doi: 10.1093/eurheartj/ehl193.

188. Fabre M, Fehlmann CA, Gartner B, Zimmermann-Ivoll CG, Rey F, Sarasin F et al. Prehospital arterial hypercapnia in acute heart failure is associated with admission to acute care units and emergency room length of stay: a retrospective cohort study. *BMC Emerg Med.* 2021 Jan 26;21(1):14. doi: 10.1186/s12873-021-00411-9.
189. Sato N, Kajimoto K, Asai K, Mizuno M, Minami Y, Nagashima M et al. Acute decompensated heart failure syndromes (ATTEND) registry. A prospective observational multicenter cohort study: rationale, design, and preliminary data. *Am Heart J.* 2010 Jun;159(6):949-955.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2010.03.019.
190. Aliberti S, Piffer F, Brambilla AM, Bignamini AA, Rosti VD, Maraffi T et al. Acidemia does not affect outcomes of patients with acute cardiogenic pulmonary edema treated with continuous positive airway pressure. *Crit Care.* 2010;14(6):R196. doi: 10.1186/cc9315.
191. Valipour A, Cozzarini W, Burghuber OC. Non-invasive pressure support ventilation in patients with respiratory failure due to severe acute cardiogenic pulmonary edema. *Respiration.* 2004 Mar-Apr;71(2):144-51. doi: 10.1159/000076675.
192. Rusterholtz T, Kempf J, Berton C, Gayol S, Tournoud C, Zaehring M et al. Noninvasive pressure support ventilation (NIPSV) with face mask in patients with acute cardiogenic pulmonary edema (ACPE). *Intensive Care Med.* 1999 Jan;25(1):21-8. doi: 10.1007/s001340050782.
193. Hoffmann B, Welte T. The use of noninvasive pressure support ventilation for severe respiratory insufficiency due to pulmonary oedema. *Intensive Care Med.* 1999 Jan;25(1):15-20. doi: 10.1007/s001340050781.
194. Aliberti S, Brambilla AM, Cosentini R. Noninvasive ventilation or continuous positive airway pressure in pulmonary edema patients with respiratory acidosis? Look at the bicarbonates. *Intensive Care Med.* 2011 Dec 27;37(12):2050-1. doi: 10.1007/s00134-011-2361-7.
195. Marjanovic N, Flacher A, Drouet L, Gouhinec AL, Said H, Vigneau JF et al. High-Flow Nasal Cannula in Early Emergency Department Management of Acute Hypercapnic Respiratory Failure Due to Cardiogenic Pulmonary Edema. *Respir Care.* 2020 Sep;65(9):1241-1249. doi: 10.4187/respcare.07278.
196. Sforza A, Guarino M, Cimmino CS, Izzo A, Cristiano G, Mancusi C, Sibilio G, Carlino MV. Continuous positive airway pressure therapy in the management of hypercapnic cardiogenic pulmonary edema. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2021 Apr 1;91(3). doi: 10.4081/monaldi.2021.1725.
197. Miró Ò, Martínez G, Masip J, Gil V, Martín-Sánchez FJ, Llorens P, et al. Effects on short term outcome of non-invasive ventilation use in the emergency department to treat patients with acute heart failure: A propensity score-based analysis of the EAHFE Registry. *Eur J Intern Med.* 2018;53:45-51.

198. Dalzell J, M. McDowell K. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. The new england journal o f medicine [Internet]. 2017 [cited 30 April 2020];376(9). Available from: <http://Redfield MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med 2017; 376:897. https://doi.org/10.1056/NEJMc1615918>
199. Vital FM, Ladeira MT, Atallah AN. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 May 31;(5):CD005351. doi: 10.1002/14651858.CD005351.
200. Collins SP, Mielniczuk LM, Whittingham HA, Boseley ME, Schramm DR, Storrow AB. The use of noninvasive ventilation in emergency department patients with acute cardiogenic pulmonary edema: a systematic review. *Ann Emerg Med.* 2006 Sep;48(3):260-9, 269.e1-4. doi: 10.1016/j.annemergmed.2006.01.038.
201. Metkus TS, Stephens RS, Schulman S, Hsu S, Morrow DA, Eid SM. Utilization and outcomes of early respiratory support in 6.5 million acute heart failure hospitalizations. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2020 Jan 1;6(1):72-80. doi: 10.1093/ehjqcco/qcz030.
202. Dworzynski K, Roberts E, Ludman A, Mant J; Guideline Development Group of the National Institute for Health and Care Excellence. Diagnosing and managing acute heart failure in adults: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2014 Oct 8;349:g5695. doi: 10.1136/bmj.g5695.
203. Keenan SP, Sinuff T, Burns KE, Muscedere J, Kutsogiannis J, Mehta S et al. Clinical practice guidelines for the use of noninvasive positive-pressure ventilation and noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting. *CMAJ.* 2011 Feb 22;183(3):E195-214. doi: 10.1503/cmaj.100071.
204. L'Her E, Deye N, Lellouche F, Taille S, Demoule A, Fraticelli A et al.. Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Nov 1;172(9):1112-8. doi: 10.1164/rccm.200402-226OC.
205. Dangers L, Montlahuc C, Kouatchet A, Jaber S, Meziani F, Perbet S et al. Dyspnoea in patients receiving noninvasive ventilation for acute respiratory failure: prevalence, risk factors and prognostic impact: A prospective observational study. *Eur Respir J.* 2018 Aug 9;52(2):1702637. doi: 10.1183/13993003.02637-2017.
206. Demoule A, Chevret S, Carlucci A, Kouatchet A, Jaber S, Meziani F, Schmidt M, Schnell D, Clergue C, Aboab J, Rabbat A, Eon B, Guérin C, Georges H, Zuber B, Dellamonica J, Das V, Cousson J, Perez D, Brochard L, Azoulay E; oVNI Study Group; REVA Network (Research Network in Mechanical Ventilation). Changing use of noninvasive ventilation in critically ill patients: trends over 15 years in francophone countries. *Intensive Care Med.* 2016 Jan;42(1):82-92. doi: 10.1007/s00134-015-4087-4.
207. Tallman TA, Peacock WF, Emerman CL, Lopatin M, Blicker JZ, Weber J, Yancy CW; ADHERE Registry. Noninvasive ventilation outcomes in 2,430 acute decompensated

- heart failure patients: an ADHERE Registry Analysis. *Acad Emerg Med.* 2008 Apr;15(4):355-62. doi: 10.1111/j.1553-2712.2008.00059.x.
208. Fabbri A, Marchesini G, Carbone G, Cosentini R, Ferrari A, Chiesa M et al. Italian Society of Emergency Medicine (SIMEU). Acute Heart Failure in the Emergency Department: the SAFE-SIMEU Epidemiological Study. *J Emerg Med.* 2017 Aug;53(2):178-185. doi: 10.1016/j.jemermed.2017.03.030.
209. 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 Jun;39:238-247. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.01.001.
210. Shirakabe A, Hata N, Yokoyama S, Shinada T, Kobayashi N, Tomita K et al. Predicting the success of noninvasive positive pressure ventilation in emergency room for patients with acute heart failure. *J Cardiol.* 2011 Jan;57(1):107-14. doi: 10.1016/j.jjcc.2010.10.004.
211. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J et al. Heart Failure Association of ESC (HFA). EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2010 Oct;12(10):1076-84. doi: 10.1093/eurjhf/hfq154.
212. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Gattis WA, Gheorghide M, Greenberg B et al. Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF): rationale and design. *Am Heart J.* 2004 Jul;148(1):43-51. doi: 10.1016/j.ahj.2004.03.004.
213. Anguita Sánchez M, Crespo Leiro MG, de Teresa Galván E, Jiménez Navarro M, Alonso-Pulpón L et al. Prevalence of heart failure in the Spanish general population aged over 45 years. The PRICE Study. *Rev Esp Cardiol.* 2008 Oct;61(10):1041-9. doi: 10.1016/s1885-5857(09)60007-4.
214. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985 Oct;13(10):818-29. PMID: 3928249.
215. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993 Dec 22-29;270(24):2957-63. doi: 10.1001/jama.270.24.2957.
216. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC et al. The EuroHeart Failure survey programme-- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J.* 2003 Mar;24(5):442-63. doi: 10.1016/s0195-668x(02)00823-0.
217. Calvo SG, Padilla LD. Non invasive mechanical ventilation in elders with acute heart failure. *Austin J Clin Cardiol.* 2015; 2:1040. Available from: [www.austinpublishinggroup.com](http://www.austinpublishinggroup.com)

218. Soler-Barnes J. Ventilación mecánica no invasiva en el paciente con orden de no intubación. [master's thesis] 2009. Murcia: Universidad de Murcia.
219. Meireles M, Machado A, Lopes J, Abreu S, Furtado I, Gonçalves J et al. Age-adjusted Charlson Comorbidity Index Does Not Predict Outcomes in Patients Submitted to Noninvasive Ventilation. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2018 Oct;54(10):503-509. doi: 10.1016/j.arbres.2018.03.001.
220. Rodríguez Mulero L, Carrillo Alcaraz A, Melgarejo Moreno A, Renedo Villarroya A, Párraga Ramírez M, Jara Pérez P et al. Predictive factors related to success of non invasive ventilation and mortality in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema. *Med Clin (Barc)*. 2005 Feb 5;124(4):126-31. doi: 10.1157/13071006.
221. 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 Oct;39(10):2232-9. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182227a27.
222. Lin M, Yang YF, Chiang HT, Chang MS, Chiang BN, Cheitlin MD. Reappraisal of continuous positive airway pressure therapy in acute cardiogenic pulmonary edema. Short-term results and long-term follow-up. *Chest*. 1995 May;107(5):1379-86. doi: 10.1378/chest.107.5.1379.
223. Levitt MA. A prospective, randomized trial of BiPAP in severe acute congestive heart failure. *J Emerg Med*. 2001 Nov;21(4):363-9. doi: 10.1016/s0736-4679(01)00385-7.
224. Belenguer-Muncharaz A, Mateu-Campos L, González-Luís R, Vidal-Tegedor B, Ferrándiz-Sellés A, Árguedas-Cervera J et al. Non-Invasive Mechanical Ventilation Versus Continuous Positive Airway Pressure Relating to Cardiogenic Pulmonary Edema in an Intensive Care Unit. *Arch Bronconeumol*. 2017 Oct;53(10):561-567. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2017.02.005.
225. Takeda S, Takano T, Ogawa R. The effect of nasal continuous positive airway pressure on plasma endothelin-1 concentrations in patients with severe cardiogenic pulmonary edema. *Anesth Analg*. 1997 May;84(5):1091-6. doi: 10.1097/0000539-199705000-00025.
226. L'Her E, Duquesne F, Girou E, de Rosiere XD, Le Conte P, Renault S et al. Noninvasive continuous positive airway pressure in elderly cardiogenic pulmonary edema patients. *Intensive Care Med*. 2004 May;30(5):882-8. doi: 10.1007/s00134-004-2183-y.
227. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J, Graham P, Bersten AD. Effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. *Lancet*. 2006 Apr 8;367(9517):1155-63. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68506-1.

228. Yamamoto T, Takeda S, Sato N, Akutsu K, Mase H, Nakazato K et al. Noninvasive ventilation in pulmonary edema complicating acute myocardial infarction. *Circ J*. 2012;76(11):2586-91. doi: 10.1253/circj.cj-12-0517.
229. Díaz GG, Alcaraz AC, Talavera JC, Pérez PJ, Rodríguez AE, Córdoba FG et al. Noninvasive positive-pressure ventilation to treat hypercapnic coma secondary to respiratory failure. *Chest*. 2005 Mar;127(3):952-60. doi: 10.1378/chest.127.3.952.
230. 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 Mar;38(3):458-66. doi: 10.1007/s00134-012-2475-6.
231. 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 Dec 15;186(12):1279-85. doi: 10.1164/rccm.201206-1101OC.
232. Carron M, Freo U, BaHammam 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 Jun;110(6):896-914. doi: 10.1093/bja/aet070.
233. Aberman A, Fulop M. The metabolic and respiratory acidosis of acute pulmonary edema. *Ann Intern Med*. 1972 Feb;76(2):173-84. doi: 10.7326/0003-4819-76-2-173.
234. Austin MA, Wills K, Kilpatrick D, Walters EH. Continuous positive airway pressure plus low flow oxygen versus usual care of severe acute cardiogenic pulmonary edema in the pre-hospital setting: A randomised controlled trial. 2018 Jun 7;7:708.
235. Hamdy El-Refay B. Bi-level Versus Continuous Positive Airway Pressure in Acute Cardiogenic Pulmonary Edema: A Randomized Control Trial. *Clin Med Res (N Y)*. 2015;4(6):221.
236. Sharon A, Shpirer I, Kaluski E, Moshkovitz Y, Milovanov O, Polak R et al. High-dose intravenous isosorbide-dinitrate is safer and better than Bi-PAP ventilation combined with conventional treatment for severe pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Sep;36(3):832-7. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00785-3.
237. Dib JE, Matin SA, Luckert A. Prehospital use of continuous positive airway pressure for acute severe congestive heart failure. *J Emerg Med*. 2012 May;42(5):553-8. doi: 10.1016/j.jemermed.2011.06.002.
238. Kinoshita M, Okayama H, Kawamura G, Shigematsu T, Takahashi T, Kawata Y et al. Beneficial effects of rapid introduction of adaptive servo-ventilation in the emergency room in patients with acute cardiogenic pulmonary edema. *J Cardiol*. 2017 Jan;69(1):308-313. doi: 10.1016/j.jjcc.2016.05.015.

239. 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 Feb 1;55(4):296-300. doi: 10.1016/0002-9149(85)90364-9.
240. Liu J, Duan J, Bai L, Zhou L. Noninvasive Ventilation Intolerance: Characteristics, Predictors, and Outcomes. *Respir Care.* 2016 Mar;61(3):277-84. doi: 10.4187/respcare.04220.
241. Talias I, Spadaro S. Techniques to monitor respiratory drive and inspiratory effort. *Curr Opin Crit Care.* 2020 Feb;26(1):3-10. doi: 10.1097/MCC.0000000000000680.
242. Jonkman AH, de Vries HJ, Heunks LMA. Physiology of the Respiratory Drive in ICU Patients: Implications for Diagnosis and Treatment. *Crit Care.* 2020 Mar 24;24(1):104. doi: 10.1186/s13054-020-2776-z.
243. Vaporidi K, Akoumianaki E, Talias I, Goligher EC, Brochard L, Georgopoulos D. Respiratory Drive in Critically Ill Patients. Pathophysiology and Clinical Implications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Jan 1;201(1):20-32. doi: 10.1164/rccm.201903-0596SO.
244. Bellani G, Pesenti A. Assessing effort and work of breathing. *Curr Opin Crit Care.* 2014 Jun;20(3):352-8. doi: 10.1097/MCC.0000000000000089.
245. H Kallet R, Branson RD, Lipnick MS. Respiratory Drive, Dyspnea, and Silent Hypoxemia: A Physiological Review in the Context of COVID-19. *Respir Care.* 2022 Oct;67(10):1343-1360. doi: 10.4187/respcare.10075.
246. Ríos-Castro F, González-Seguel F, Molina J. Respiratory drive, inspiratory effort, and work of breathing: review of definitions and non-invasive monitoring tools for intensive care ventilators during pandemic times. *Medwave.* 2022 Apr 29;22(3):e8724. doi: 10.5867/medwave.2022.03.002550.
247. Carreaux G, Parfait M, Combet M, Haudebourg AF, Tuffet S, Mekontso Dessap A. Patient-Self Inflicted Lung Injury: A Practical Review. *J Clin Med.* 2021 Jun 21;10(12):2738. doi: 10.3390/jcm10122738.
248. Tonelli R, Fantini R, Tabbi L, Castaniere I, Pisani L, Pellegrino MR et al. Early Inspiratory Effort Assessment by Esophageal Manometry Predicts Noninvasive Ventilation Outcome in De Novo Respiratory Failure. A Pilot Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Aug 15;202(4):558-567. doi: 10.1164/rccm.201912-2512OC.
249. Adler D, Janssens JP. The Pathophysiology of Respiratory Failure: Control of Breathing, Respiratory Load, and Muscle Capacity. *Respiration.* 2019;97(2):93-104. doi: 10.1159/000494063.
250. Marhong J, Fan E. Carbon dioxide in the critically ill: too much or too little of a good thing? *Respir Care.* 2014 Oct;59(10):1597-605. doi: 10.4187/respcare.03405.

251. Liu X, Wen M, Ding H, Chen S, Li Y, Li X, et al. Effect of hypercapnia on the clinical prognosis and severity of infection in patients with severe community-acquired pneumonia. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2020 May;32(5):564–9.
252. Iqbal N, Irfan M, Zubairi ABS, Awan S, Khan JA. Association of hypercapnia on admission with increased length of hospital stay and severity in patients admitted with community-acquired pneumonia: a prospective observational study from Pakistan. *BMJ Open*. 2017 Jun 15;7(6):e013924. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013924.
253. Tiruvoipati R, Gupta S, Pilcher D, Bailey M. Hypercapnia and hypercapnic acidosis in sepsis: harmful, beneficial or unclear? *Crit Care Resusc*. 2018 Jun;20(2):94-100. PMID: 29852847.
254. Laserna E, Sibila O, Aguilar PR, Mortensen EM, Anzueto A, Blanquer JM et al. Hypocapnia and hypercapnia are predictors for ICU admission and mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2012 Nov;142(5):1193-1199. doi: 10.1378/chest.12-0576.
255. Sin DD, Man SF, Marrie TJ. Arterial carbon dioxide tension on admission as a marker of in-hospital mortality in community-acquired pneumonia. *Am J Med*. 2005 Feb;118(2):145-50. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.10.014.
256. Ahmadi Z, Bornefalk-Hermansson A, Franklin KA, Midgren B, Ekström MP. Hypo- and hypercapnia predict mortality in oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease: a population-based prospective study. *Respir Res*. 2014 Mar 13;15(1):30. doi: 10.1186/1465-9921-15-30.
257. Choi JH, Lee EH, Jang MS, Jeong DH, Kim MK. Association Between Arterial Carbon Dioxide Tension and Outcome in Patients Admitted to the Intensive Care Unit After Coronary Artery Bypass Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017 Feb;31(1):61-68. doi: 10.1053/j.jvca.2016.05.003.
258. Dong L, Takeda C, Yamazaki H, Kamitani T, Kimachi M, Hamada M et al. ,Intraoperative end-tidal carbon dioxide and postoperative mortality in major abdominal surgery: a historical cohort study. *Can J Anaesth*. 2021 Nov;68(11):1601-1610. English. doi: 10.1007/s12630-021-02086-z.
259. Fabre M, Fehlmann CA, Boczar KE, Gartner B, Zimmermann-Ivol CG, Sarasin F et al. Association between prehospital arterial hypercapnia and mortality in acute heart failure: a retrospective cohort study. *BMC Emerg Med*. 2021 Nov 6;21(1):130. doi: 10.1186/s12873-021-00527-y.
260. Kato T, Kasai T, Suda S, Sato A, Ishiwata S, Yatsu S et al. Prognostic effects of arterial carbon dioxide levels in patients hospitalized into the cardiac intensive care unit for acute heart failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021 Jun 30;10(5):497-502. doi: 10.1093/ehjacc/zuab001.

261. Meireles M, Machado A, Lopes J, Abreu S, Furtado I, Gonçalves J et al. Age-adjusted Charlson Comorbidity Index Does Not Predict Outcomes in Patients Submitted to Noninvasive Ventilation. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2018 Oct;54(10):503-509. doi: 10.1016/j.arbres.2018.03.001.
262. L'Her E. Is the noninvasive ventilatory mode of importance during cardiogenic pulmonary edema? *Intensive Care Med*. 2011 Feb;37(2):190-2. doi: 10.1007/s00134-010-2084-1.
263. Crystal GJ. Carbon Dioxide and the Heart: Physiology and Clinical Implications. *Anesth Analg*. 2015 Sep;121(3):610-623. doi: 10.1213/ANE.0000000000000820.
264. Shigemura M, Homma T, Sznajder JI. Hypercapnia: An Aggravating Factor in Asthma. *J Clin Med*. 2020 Oct 5;9(10):3207. doi: 10.3390/jcm9103207.
265. Bar O, Aronson D. Hyperlactataemia and acid-base disturbances in normotensive patients with acute heart failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2022 Mar 16;11(3):242-251. doi: 10.1093/ehjacc/zuac005.
266. Carron M, Freo U, BaHammam 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 Jun;110(6):896-914. doi: 10.1093/bja/aet070.
267. Carreaux G, Millán-Guilarte T, De Prost N, Razazi K, Abid S, Thille AW et al. Failure of Noninvasive Ventilation for De Novo Acute Hypoxemic Respiratory Failure: Role of Tidal Volume. *Crit Care Med*. 2016 Feb;44(2):282-90. doi: 10.1097/CCM.0000000000001379.
268. Carrillo A, Lopez A, Carrillo L, Caldeira V, Guia M, Alonso N et al. Validity of a clinical scale in predicting the failure of non-invasive ventilation in hypoxemic patients. *J Crit Care*. 2020 Dec;60:152-158. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.08.008.
269. Mullens W, Dauw J, Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Meekers E et al. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *N Engl J Med*. 2022 Sep 29;387(13):1185-1195. doi: 10.1056/NEJMoa2203094.
270. Park M, Sangean MC, Volpe Mde S, Feltrim MI, Nozawa E, Leite PF et al. Randomized, prospective trial of oxygen, continuous positive airway pressure, and bilevel positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Crit Care Med*. 2004 Dec;32(12):2407-15. doi: 10.1097/01.ccm.0000147770.20400.10. .
271. Tornero P. Epidemiología y utilización de la ventilación no invasiva en pacientes críticos. [master's thesis] 20. Murcia: Universidad de Murcia.

