



**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA**

Efectividad de la Ventilación Mecánica No  
Invasiva en el Tratamiento del Síndrome de  
Distrés Respiratorio del Adulto

D<sup>a</sup>. Noemí Llamas Fernández

**2015**





# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA**

**Memoria presentada para aspirar al grado de Doctor en Medicina**

**Noemí Llamas Fernández**

**Dirigida por:**

**Dr. Don Juan Miguel Sánchez Nieto**

**Jefe de Servicio de Neumología del Hospital General Universitario J.M. Morales Meseguer  
Prof. asociado del Departamento de Medicina Interna de la Facultad de Medicina de Murcia**



**[...] a todas las vidas que desembocaron en  
mi vida trayendo cada una su poco de poeta.**

**Miguel d'Ors**



## **Agradecimientos**

Los que han realizado un proyecto como éste saben que, sin el apoyo y disposición de los que te rodean, sería imposible finalizarlo. Por eso se lo dedico a mi familia, a mis amigos y a mis compañeros. A mi director de tesis, Dr. Juan Miguel Sánchez Nieto. Gracias.

Agradecimientos especiales a los que comenzaron siendo compañeros de trabajo y hoy, a pesar de eso, son amigos: A Toñi, Lucía, Bernardo, Andrés, Esther, Pedro...

A la Ñ de la UCI, Bernardo Gil, por su tiempo y sus correcciones, pero sobre todo, porque nada hubiera sido igual sin sus consejos y “puros” recibidos desde que aterricé en la medicina intensiva y me lo encontré como tutor. ..Que te debo una.

A Toñi y Lucía, cuánto añoro los ratos de palomar... pero afortunadamente, y cambiando el escenario, los seguimos teniendo fuera.

Con diferencias, estadísticamente significativas, y eternamente agradecida a Andrés Carrillo. Comenzamos siendo enemigos, luego compañeros, después fue mi jefe y, finalmente amigos. Por su tiempo, su trabajo, su ayuda, sus “pes”, sus intervalos de confianza, etc. Porque no permite bajar la guardia y quiere que cada día seamos mejores y, porque ha invertido de forma gratuita, y eso... ya no se lleva. Gracias.

A mis Negras: Ascen, Toñi, Natalia y Pilar. Porque esas reuniones, aunque pocas, a mí me dan la vida.

A Ascensión Sanchez, te la devuelvo. Porque ha estado siempre en los grandes momentos y, que así siga.

A mi amigo, que me acompaña desde la infancia, mi Manuel.

A mis padres y a mis hermanos, que son mi apoyo incondicional.

A Pedro Sánchez, que aunque no es sanitario, ha contribuido en la parte de diseño y acabados. Nadie me podría entender mejor en éste y otros proyectos.

A mi gran obra, Leo.



**A mis padres y hermanos, Aida y Paco.**

**A mi tía y a mi abuelo.**

**A mis machos, Pedro y Leo.**

**A mis picolinos, Sofía y Francesco.**



## **Abreviaturas**



<b>AECC</b>	Conferencia de Consenso Americana Europeo
<b>Ambu®</b>	Air Mask Bag Unit
<b>APACHE</b>	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
<b>ATS</b>	Sociedad Americana de Tórax
<b>BiPAP</b>	Bilevel Positive Airway Pressure
<b>cm H<sub>2</sub>O</b>	Centímetros de agua
<b>CPAP</b>	Continuous Positive Airway Pressure
<b>DHA</b>	Ácido decosaheptanoico
<b>EAPc</b>	Edema agudo de pulmón cardiogénico
<b>ECMO</b>	Membrana de oxigenación extracorpórea
<b>Edi</b>	Actividad eléctrica diafragmática
<b>EPA</b>	Ácido eicosapentanoico
<b>EPAP</b>	Presión positiva espiratoria en la vía aérea
<b>EPOC</b>	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
<b>ESCIM</b>	Sociedad Europea de Medicina Intensiva
<b>ETO<sub>2</sub></b>	Concentración de oxígeno al final de la espiración
<b>FC</b>	Frecuencia cardiaca
<b>FiO<sub>2</sub></b>	Fracción inspirada de oxígeno
<b>FR</b>	Frecuencia respiratoria
<b>GCS</b>	Escala Coma de Glasgow
<b>GLA</b>	Ácido gammalinolenico
<b>IEN</b>	Inhibidor de la elastasa neutrófila
<b>IPAP</b>	Presión inspiratoria positiva en la vía aérea
<b>IRA</b>	Insuficiencia respiratoria aguda
<b>IRC</b>	Insuficiencia respiratoria crónica
<b>IRCA</b>	Insuficiencia respiratoria crónica agudizada
<b>LISS</b>	Murray Lung Injury Score Systems
<b>LPA</b>	Lesión pulmonar aguda
<b>ml/Kg</b>	Mililitros por kilogramo
<b>mm Hg</b>	Milímetros de mercurio
<b>NAVM</b>	Neumonía asociada a ventilación mecánica
<b>NHLI</b>	Instituto Nacional del Corazón y Pulmón
<b>NNT</b>	Número necesario a tratar
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>ONI</b>	Orden de No Intubación
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	Presión parcial arterial de dióxido de carbono
<b>PaO<sub>2</sub></b>	Presión parcial arterial de oxígeno
<b>PEEP</b>	Presión positiva al final de la espiración
<b>PRC</b>	Patología respiratoria crónica
<b>Qs</b>	Flujo sanguíneo
<b>SAPS</b>	Simplified Acute Physiology Score
<b>SCCM</b>	Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos
<b>SDOM</b>	Síndrome de disfunción orgánica múltiple
<b>SDRA</b>	Síndrome de distrés respiratorio agudo
<b>SHO</b>	Síndrome de hipoventilación obesidad
<b>SOFA</b>	Sequential Organ Failure Assessment

<b>SpO<sub>2</sub></b>	Saturación arterial de oxígeno medida por pulsioximetría
<b>TAm</b>	Tensión arterial media
<b>TC</b>	Tomografía Computerizada
<b>TEP</b>	Tromboembolismo de pulmón
<b>TVP</b>	Trombosis venosa profunda
<b>UCI</b>	Unidad de Cuidados Intensivos
<b>Va</b>	Ventilación alveolar
<b>Vc</b>	Volumen corriente
<b>VIH</b>	Virus de Inmunodeficiencia Humana
<b>VM</b>	Ventilación mecánica
<b>VMI</b>	Ventilación mecánica invasiva
<b>VMNI</b>	Ventilación mecánica no invasiva





## **Índice**



<b>I. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>I.1. INSUFICIENCIA RESPIRATORIA .....</b>	<b>2</b>
I.1.1. DEFINICIÓN DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA .....	2
I.1.2. TIPOS Y ETIOLOGÍA .....	3
I.1.3. MANEJO DE LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA .....	6
I.1.4. RELEVANCIA CLÍNICA DE LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA.....	8
<b>I.2. SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO .....</b>	<b>11</b>
I.2.1. DEFINICIÓN DE SDRA.....	11
I.2.2. EPIDEMIOLOGÍA DEL SDRA.....	18
I.2.3. FACTORES DE RIESGO.....	20
I.2.4. FISIOPATOLOGÍA .....	23
I.2.4.1. MECANISMO DE DAÑO PULMONAR AGUDO.....	23
I.2.4.2. REPERCUSIÓN EN EL INTERCAMBIO GASEOSO Y LA MECÁNICA RESPIRATORIA .....	24
I.2.5. CLÍNICA.....	25
I.2.6. COMPLICACIONES .....	28
I.2.7. TRATAMIENTO.....	28
I.2.7.1. TRATAMIENTO GENERAL Y FARMACOLÓGICO.....	28
I.2.7.2. TRATAMIENTO VENTILATORIO.....	36
I.2.7.3. TRATAMIENTOS NO CONVENCIONALES.....	38
I.2.8. MORTALIDAD .....	39
I.2.9. PREVENCIÓN .....	41
<b>I.3. VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA .....</b>	<b>43</b>
1.3.1. INTRODUCCIÓN .....	43

I.3.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA UTILIZACIÓN DE LA VMNI EN EL PACIENTE AGUDO .....	44
I.3.3. FUNDAMENTOS FISIOLÓGICOS DE LA VMNI EN LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA .....	46
I.3.4. MODALIDADES Y VENTILADORES PARA APLICAR VMNI.....	50
I.3.4.1. Modos Ventilatorios.....	50
I.3.4.1.1. Presión positiva continua sobre la vía aérea (CPAP) .....	50
I.3.4.2.2. Ventilación no invasiva con soporte de presión (BiPAP).....	52
I.3.4.2.3. Ventilación no invasiva limitada por volumen .....	53
I.3.4.2.4. Ventilación no invasiva por presión negativa .....	54
I.3.4.2.5. Ventilación Asistida Proporcional .....	55
I.3.4.2.6. Ventilación asistida ajustada neuronalmente (NAVA) .....	56
I.3.4.2. Ventiladores .....	56
I.3.4.2.1. Clasificación de los ventiladores .....	56
I.3.4.2.2. Consideraciones tecnológicas .....	58
I.3.5. INTERFAZ VENTILADOR-PACIENTE EN VMNI .....	61
I.3.5.1. Mascarillas Nasales .....	63
I.3.5.2. Mascarillas Oronasales.....	63
I.2.4.3. Casco o “helmet” .....	64
I.3.6. VENTAJAS Y COMPLICACIONES DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA .....	65
I.3.6.1. Ventajas de la Ventilación Mecánica No invasiva .....	65
I.3.6.2. Complicaciones de la Ventilación Mecánica No Invasiva .....	66
I.3.7. INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE LA VMNI .....	70
I.3.7.1 Indicaciones de la VMNI.....	70
I.3.7.1.1. EPOC agudizada.....	71
I.3.7.1.2. Edema agudo de pulmón cardiogénico (EAPc) .....	75
I.3.7.1 3. Insuficiencia respiratoria hipoxémica.....	79

I.3.7.1.4. Fracaso respiratorio en el paciente inmunodeprimido.....	83
I.3.7.1.5. VMNI en el periodo post-extubación .....	86
I.3.7.1.6. Otras indicaciones.....	90
I.3.7.2. PACIENTES CON ORDEN DE NO INTUBACIÓN .....	98
I.3.7.3. Reducción de la mortalidad con la VMNI.....	100
I.3.7.4. Contraindicaciones para VMNI .....	102
<b>I.4. UTILIDAD DE LA VMNI EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA</b>	
<b>HIPOXÉMICA.....</b>	<b>103</b>
I.4.1. META-ANÁLISIS Y REVISIONES SISTEMÁTICAS .....	104
I.4.2. ENSAYOS CONTROLADOS Y ALEATORIZADOS .....	105
I.4.3. SERIES DE CASOS .....	108
I.4.4. ESTUDIOS OBSERVACIONALES .....	109
<b>II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>114</b>
<b>II.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO .....</b>	<b>115</b>
<b>II.2. OBJETIVOS.....</b>	<b>115</b>
<b>III. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>116</b>
<b>III.1. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>117</b>
III.1.1. SELECCIÓN DE PACIENTES .....	117
III.1.2. TIPO DE VENTILADOR, MODO VENTILATORIO E INTERFASE .....	118
III.1.3. PROTOCOLO DE VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA .....	119
III.1.4. FRACASO DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA .....	122
III.1.5. TRATAMIENTO COADYUVANTE.....	124
III.1.6. EFECTIVIDAD DE LA VMNI .....	125
III.1.7. VARIABLES ESTUDIADAS.....	125

III.1.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	137
<b>IV. RESULTADOS .....</b>	<b>138</b>
<b>IV.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS.....</b>	<b>139</b>
IV.1.1. PACIENTES ESTUDIADOS .....	139
IV.1.2. FECHA DE INGRESO .....	141
IV.1.3. ETIOLOGÍA DE LA SDRA .....	142
IV.1.4. EDAD, GÉNERO Y NIVEL DE GRAVEDAD .....	143
IV.1.5. ANTECEDENTES Y COMORBILIDAD .....	143
IV.1.6. PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES .....	145
IV.1.7. VENTILADORES, MODOS, PARÁMETROS VENTILATORIOS Y DURACIÓN DE LA VMNI .....	145
IV.1.8. PARÁMETROS HEMODINÁMICOS, RESPIRATORIOS Y GASOMÉTRICOS AL INICIO Y A LA HORA DE APLICACIÓN DE VMNI .....	146
IV.1.9. ESTADO DE LA FUNCIÓN NEUROLÓGICA .....	146
IV.1.10. COMPLICACIONES RELACIONADAS CON VMNI.....	148
IV.1.11. EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES .....	149
IV.1.11.1. Éxito de la VMNI y necesidad de intubación endotraqueal.....	149
IV.1.11.2. Desarrollo y evolución del síndrome de disfunción orgánica múltiple.....	149
IV.1.11.3. Necesidad de iniciar VMNI en planta tras el alta de UCI .....	150
IV.1.11.4. Supervivencia de los pacientes .....	150
<b>IV.2. ANÁLISIS DE LOS PACIENTES CON SDRA .....</b>	<b>152</b>
IV.2.1. PREDICTORES DE ÉXITO DE LA VMNI. ANÁLISIS UNIVARIANTE .....	152
IV.2.1.1. Fecha de ingreso .....	152
IV.2.1.2. Etiología de la insuficiencia respiratoria aguda .....	152
IV.2.1.3. Género, edad y nivel de gravedad .....	155
IV.2.1.4. Antecedentes y comorbilidad .....	155

IV.2.1.5. Procedencia de los pacientes.....	155
IV.2.1.6. Ventiladores, parámetros ventilatorios y duración de la VMNI .....	156
IV.2.1.7. Parámetros neurológicos, hemodinámicos, respiratorios y gasométricos al inicio y a la hora de aplicación de VMNI .....	157
IV.2.1.8. Complicaciones relacionadas con la VMNI .....	158
IV.2.1.9. Síndrome de disfunción orgánica múltiple .....	160
IV.2.2. PREDICTORES DE ÉXITO DE LA VMNI. ANÁLISIS MULTIVARIANTE .....	161
IV.2.3. ESTANCIA HOSPITALARIA Y MORTALIDAD SEGÚN EL RESULTADO DE LA VMNI.....	162
<b>IV.3. ANALISIS DE LA MORTALIDAD HOSPITALARIA EN PACIENTES CON SDRA .....</b>	<b>163</b>
IV.3.1. PREDICTORES DE MORTALIDAD HOSPITALARIA. ANÁLISIS UNIVARIANTE .....	163
IV.3.1.1. Fecha de ingreso .....	163
IV.3.1.2. Etiología de la insuficiencia respiratoria aguda .....	163
IV.3.1.3. Género, edad y nivel de gravedad .....	166
IV.3.1.4. Antecedentes y comorbilidad .....	167
IV.3.1.5. Procedencia de los pacientes.....	167
IV.3.1.6. Ventiladores, parámetros ventilatorios y duración de la VMNI.....	168
IV.3.1.7. Parámetros neurológicos, hemodinámicos, respiratorios y gasométricos al inicio y a la hora de aplicación de VMNI .....	169
IV.3.1.8. Complicaciones relacionadas con la VMNI .....	170
IV.3.1.9. Síndrome de disfunción orgánica múltiple .....	173
IV.3.1.10. Necesidad de múltiples episodios de VMNI y reingreso en UCI .....	174
IV.3.2. PREDICTORES DE MORTALIDAD HOSPITALARIA. ANÁLISIS MULTIVARIANTE .....	174
IV.3.3. ESTANCIA HOSPITALARIA SEGÚN EL ESTADO AL ALTA HOSPITALARIA.....	175
V.3.4. TIEMPO DE VENTILACIÓN NO INVASIVA HASTA LA INTUBACIÓN ENDOTRAQUEAL Y MORTALIDAD HOSPITALARIA .....	175

<b>V. DISCUSIÓN .....</b>	<b>177</b>
<b>V.1. GENERALIDADES .....</b>	<b>178</b>
<b>V.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS.....</b>	<b>180</b>
<b>V.3. EFECTIVIDAD DE LA VMNI EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA HIPOXÉMICA GRAVE O SDRA.....</b>	<b>185</b>
<b>V.4. SEGURIDAD DEL PACIENTE CON SDRA. COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LA VENTILACIÓN NO INVASIVA .....</b>	<b>190</b>
<b>V.5. FACTORES PREDICTIVOS DEL RESULTADO DE LA VMNI EN PACIENTES CON SDRA.....</b>	<b>195</b>
<b>V.6. FACTORES PREDICTIVOS DE MORTALIDAD HOSPITALARIA EN PACIENTES CON SDRA.....</b>	<b>201</b>
<b>V.7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....</b>	<b>208</b>
<b>VI. CONCLUSIONES .....</b>	<b>210</b>
<b>VII. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>213</b>





## **I. INTRODUCCIÓN**



## I.1. INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

### I.1.1. DEFINICIÓN DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

La función principal del aparato respiratorio es la realización del intercambio gaseoso. Esto es, permitir el desplazamiento del oxígeno ( $O_2$ ) desde el aire hacia la sangre y, una vez aquí, que éste penetre en las células y alcance las mitocondrias, donde tiene lugar la respiración celular. Posteriormente, el dióxido de carbono ( $CO_2$ ) generado por el metabolismo celular ha de circular en sentido opuesto, desde la sangre hacia los pulmones, para poder ser expulsado, con el fin de mantener unos niveles óptimos de ambos en sangre<sup>1,2</sup>. Estos conceptos, oxigenación y eliminación de  $CO_2$ , son las dos vertientes del intercambio gaseoso, es decir, de la respiración.

Se define insuficiencia respiratoria como el síndrome en el cual se produce el fracaso del sistema respiratorio para realizar de forma correcta el intercambio de gases entre el aire inspirado y la sangre venosa. Al tratarse de un concepto gasométrico, es necesaria la realización de una gasometría arterial para su diagnóstico así como para valorar gravedad y evolución de la misma.

Según la clásica definición de Campbell<sup>3</sup>, la insuficiencia respiratoria ocurre cuando la presión parcial de oxígeno en sangre arterial ( $PaO_2$ ) es menor de 60 milímetros de mercurio (mm Hg) y/o la presión parcial de dióxido de carbono ( $PaCO_2$ ) es superior a 50 mm Hg, en reposo, en vigilia y respirando aire ambiente a nivel del mar<sup>4,5</sup>. Aunque esta definición ha perdurado desde su aparición, en la década de los 60 del siglo pasado, actualmente existen otras definiciones más restrictivas. Entonces, la insuficiencia respiratoria hipercápnica se define como una  $PaCO_2$  mayor de 45 mm Hg y la insuficiencia respiratoria hipoxémica como una  $PaO_2$  menor de 55 mm Hg cuando la fracción inspirada de oxígeno administrada es mayor o igual a 0,6.

Según lo expuesto anteriormente, los dos parámetros gasométricos que definen la insuficiencia respiratoria son  $PaCO_2 > 45$  mm Hg (hipercapnia) y/o  $PaO_2 < 60$  mm Hg (hipoxemia). Además de estos parámetros debemos atender a otros signos y síntomas asociados así como antecedentes y otras pruebas complementarias. En la práctica

clínica, ambas alteraciones gasométricas pueden coexistir. Una presentación inicial de hipoxemia sin hipercapnia podría evolucionar hacia hipoxemia con hipercapnia debido a un fallo de origen muscular.

El objetivo final del aparato respiratorio es aportar oxígeno para el metabolismo celular, lo que supone un proceso complicado en el que intervienen diferentes factores del sistema respiratorio, cardiovascular y hemático.

---

### I.1.2. TIPOS Y ETIOLOGÍA

En función del parámetro gasométrico alterado y de la velocidad de instauración, debido a su relevancia clínica, podemos clasificar la insuficiencia respiratoria en<sup>6</sup>:

- ❖ **Insuficiencia Respiratoria Aguda (IRA)**; cuando la instauración ocurre en minutos, horas o días. Debido a la rápida velocidad de instauración, no existe tiempo suficiente para poner en marcha mecanismos de compensación, dando lugar a alteraciones en la oxigenación y en el equilibrio ácido-base. Debido a la ausencia de mecanismos compensatorios, la necesidad de apoyo y tratamiento se debe iniciar con mayor rapidez.
- ❖ **Insuficiencia Respiratoria Crónica (IRC)**; aquella que se instaura de manera más lenta, a lo largo de semanas o meses y, habitualmente se ponen en marcha mecanismos de compensación, fundamentalmente renales, para corregir las alteraciones que se producen en el equilibrio ácido-base. Por otro lado, se define como insuficiencia respiratoria crónica agudizada (IRCA), aquella que se produce en pacientes que tienen una IRC, en el curso de la cual aparece un evento que la descompensa como infecciones, traumatismos, insuficiencia cardíaca, etc.
- ❖ Insuficiencia Respiratoria **tipo I, parcial o hipoxémica**: En la que únicamente existe hipoxemia con normocapnia.
- ❖ Insuficiencia Respiratoria **tipo II, global o hipercápnic**: En la que coexisten hipercapnia e hipoxemia.

La insuficiencia respiratoria no es una enfermedad en sí misma, sino la consecuencia final y común de una gran variedad de procesos, no sólo de origen respiratorio, sino también cardiológico, tóxico, traumático e infeccioso. Se trata de un síndrome multifactorial que puede ser producido por múltiples causas.

Funcionalmente, el aparato respiratorio se divide en dos elementos, y el mal funcionamiento de cualquiera de ellos conducirá a una IRA<sup>1</sup>:

- el órgano encargado del intercambio gaseoso, es decir, el pulmón, que permite la captación de O<sub>2</sub> y la eliminación de CO<sub>2</sub> y,
- la musculatura respiratoria, encargada de renovar el aire contenido en el parénquima pulmonar.

Son varios los mecanismos fisiopatológicos que pueden alterar el intercambio gaseoso, pudiendo presentarse tanto de forma aislada como una combinación de los mismos:

Disminución parcial de oxígeno en aire inspirado. Es una causa poco frecuente y ocurre en situaciones de altitud debido al bajo contenido de oxígeno en el aire ambiente. Tiene lugar una hipoxemia que condiciona una hiperventilación y consiguiente hipocapnia.

Aumento del metabolismo. Ocurre cuando existe un cuadro séptico, fiebre o un aumento del aporte de hidratos de carbono.

Depresión respiratoria de causa central. Puede ser por causa directa, como ocurre en enfermedades del sistema nervioso central, secundario al uso de fármacos o sedantes, o bien por causa indirecta, como es el caso del síndrome de apnea-hipoapnea del sueño.

Existencia de un cortocircuito arteriovenoso. Muy frecuente en pediatría.

Debilidad muscular. Presente en situaciones tales como alteraciones hidroelectrolíticas, malnutrición, shock, sepsis, secundarios a fármacos como la

miopatía esteroidea, a enfermedades neuromusculares o tras periodos prolongados de ventilación mecánica.

Alteración de la mecánica respiratoria.

- Incremento de la carga elástica. Ocurre cuando existe una disminución de la compliance pulmonar, como en casos de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), fibrosis pulmonar, patología intraabdominal, entre otros.
- Aumento de la resistencia en las vías respiratorias. Puede deberse a múltiples causas como la presencia de secreciones, broncoespasmo o por el uso de tubo endotraqueales de pequeño diámetro.
- Hiperinsuflación pulmonar. La aparición de auto-PEEP (presión positiva al final de la espiración) o PEEP intrínseca constituye un factor para el desarrollo de fatiga muscular en el paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- Alteraciones anatómicas y dinámicas de la pared torácica. La presencia de cifoescoliosis, defectos congénitos, obesidad mórbida, traumatismos así como fenómenos restrictivos o patología neuromuscular pueden condicionar dicho alteración.

Alteración de la difusión alvéolo-capilar. Alteraciones de la difusión tanto a nivel alveolar como vascular. En condiciones fisiológicas ideales debe existir una concordancia entre la ventilación alveolar ( $V_a$ ) y la perfusión sanguínea ( $Q_s$ ), lo que supone que los alvéolos que están ventilados a su vez están perfundidos, por lo que el cociente  $V_a/Q_s$  es igual a 1. La alteración  $V_a/Q_s$  supone la ineficacia de la transferencia de gases, teniendo como resultado hipoxemia<sup>7</sup>.

Cuando la relación  $V_a/Q_s$  está disminuida se define como efecto shunt y se debe a la existencia de zonas adecuadamente perfundidas pero no ventiladas y, por lo tanto, existe una falta de respuesta a la administración de grandes concentraciones de oxígeno. Esto ocurre cuando el espacio alveolar está anormalmente ocupado, ya sea por un exudado, trasudado o sangre, así como debido a la existencia de colapso alveolar, tal y como ocurre en situación de SDRA, atelectasias, edema agudo de

pulmón o neumonía. En caso contrario, cuando la relación  $V_a/Q_s$  está aumentada, es decir, existirán zonas correctamente ventiladas pero no perfundidas, se denomina efecto espacio muerto. Esto ocurre en el tromboembolismo de pulmón y suele existir una respuesta a la administración de grandes concentraciones de oxígeno<sup>2,8</sup>.

En las alteraciones de la difusión, la hipoxemia aparece como consecuencia de la ausencia de equilibrio entre la  $PaO_2$  de la sangre del capilar pulmonar y el gas alveolar, debido a un engrosamiento de la barrera sangre-gases o de la membrana alvéolo-capilar, impidiendo la correcta circulación del oxígeno del alveolo al capilar. Ocurre en enfermedades tales como asbestosis, fibrosis pulmonar o esclerodermia<sup>7</sup>.

---

### I.1.3. MANEJO DE LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA

La insuficiencia respiratoria se puede presentar de forma variada, según la etiología y la gravedad de la misma. Algunos síntomas derivados de la hipoxemia son taquicardia, hipertensión o hipotensión, cianosis, bradicardia, crisis convulsivas y coma. Los síntomas asociados a la hipercapnia son somnolencia, letargia, asterixis, papiledema y coma.

La IRA, y en especial la hipoxémica, puede ser una patología de extrema gravedad que requiere ingreso en la Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) en un alto porcentaje de los casos debido a la propia IRA o por fallo secundario de otros órganos<sup>1,9</sup>.

El tratamiento fundamental de ambos tipos de IRA, hipoxémica e hipercápnic, es la oxigenoterapia. Dicho tratamiento se puede aplicar a través de varios sistemas:

**Oxigenoterapia convencional.** Administración de aire enriquecido con oxígeno a través de dispositivos tales como gafas nasales, mascarilla tipo Venturi o mascarilla con bolsa de reservorio.

**Oxigenoterapia de alto flujo mediante cánula nasal y humidificación activa.** Se trata de nuevos dispositivos que permiten flujos de aire elevados, desde 40 a 60 litros por minuto, administrados a través de una cánula nasal. Incluyen un calentador-humidificador del aire administrado. Se trata de un dispositivo ampliamente utilizado en el ámbito pediátrico y en la IRA postquirúrgica, con utilidad en pacientes adultos,

particularmente en casos de IRA hipoxémica o disnea que no responde al tratamiento con oxigenoterapia convencional. Sus ventajas son aportar una fracción inspirada de oxígeno más constante y elevada, reducción del espacio muerto y creación de presión positiva además de un mayor confort y tolerancia por parte del paciente<sup>10,11</sup>.

En la IRA hipoxémica, la oxigenoterapia es una pieza clave en el tratamiento, pero con resultados distintos en función del mecanismo fisiopatológico causante. La IRA hipoxémica en la que prima la alteración  $V_a/Q_s$ , cuyo paradigma es el edema agudo de pulmón (EAP), el aporte extra de oxígeno consigue aumentar la presión alveolar de oxígeno, que a su vez difunde al torrente sanguíneo, aumentando la concentración disuelta en sangre, el transporte y, finalmente, el aumento de oxígeno intracelular, con un resultado satisfactorio que se traduce en mejoría clínica del paciente. Por el contrario, en la neumonía donde el mecanismo fisiopatológico fundamental es el efecto shunt, la oxigenoterapia no proporciona tanto beneficio como en el caso del anterior.

En la IRA hipercápnica, la utilización de oxígeno no es tan necesario como en la IRA hipoxémica. Así, los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) descompensada presentan cierto grado de hipoxemia como consecuencia de una alteración  $V_a/Q_s$ , pero ésta se ve corregida con la administración oxígeno a baja concentración. En dicho grupo, la oxigenoterapia puede incluso empeorar la clínica del paciente. En el paciente EPOC, la estimulación de la ventilación proviene en su mayor parte de la hipoxemia detectada por los quimiorreceptores y, en menor grado, por la presencia de acidosis respiratoria. De este modo, ante el suplemento con oxígeno que condicione una mejoría de la  $PaO_2$ , se anula la vía para mantener un estímulo ventilatorio, conduciendo a una hipoventilación y a una situación de acidosis respiratoria progresiva.

Cuando la IRA persiste a pesar del tratamiento con oxigenoterapia y aparecen signos evidentes de fatiga muscular, sudoración profusa, obnubilación, cianosis como signo de mala perfusión periférica o uso de la musculatura accesoria, se trata de un paciente en situación de extrema gravedad. En estos casos, es necesaria la aplicación de asistencia ventilatoria que permita el descanso de la musculatura respiratoria hasta

que el proceso que ha motivado la IRA se resuelva. Esto se consigue aplicando un tratamiento de soporte ventilatorio, la ventilación mecánica (VM), en la que se aporte de forma artificial un flujo de aire con el fin de sustituir de forma parcial o total la función ventilatoria propia. Dicho flujo ventilatorio se crea gracias al establecimiento de un gradiente de presión entre la vía aérea y los alvéolos pulmonares. La VM se puede aplicar en dos modalidades:

**Ventilación mecánica invasiva (VMI).** Precisa la colocación de un tubo endotraqueal y es considerada como la principal medida de tratamiento en la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica grave, siempre y cuando la oxigenoterapia convencional sea insuficiente<sup>12</sup>.

**Ventilación mecánica no invasiva (VMNI).** Se define como el soporte ventilatorio en el que la interfaz entre el paciente y el ventilador no precisa invadir la vía aérea del paciente. Con ello se evita el principal problema de la VMI, que son las complicaciones derivadas de la intubación orotraqueal<sup>13</sup>, especialmente en pacientes con patología respiratoria crónica y/o inmunosupresión, lo que influirá de forma positiva en el pronóstico de los pacientes. En los últimos años, la utilización de la VMNI con presión positiva ha aumentado de forma importante, tanto en la patología respiratoria crónica, como en la insuficiencia respiratoria aguda de diferentes etiologías, reduciendo la necesidad de intubación endotraqueal, la neumonía nosocomial y la mortalidad<sup>13,14</sup>. El hecho de que se pueda aplicar tanto con respiradores específicos para VMNI como de VMI facilita la accesibilidad y difusión actual de esta técnica.

---

#### I.1.4. RELEVANCIA CLÍNICA DE LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

En lo que se refiere a la insuficiencia respiratoria crónica, la EPOC es la principal entidad nosológica. En España, la prevalencia en edades comprendidas entre los 40 y los 70 años es del 9,1%<sup>15,16</sup>, siendo considerada una de las enfermedades que mayor cantidad de recursos sanitarios consume. Los cálculos recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) estiman una prevalencia mundial actual de 210 millones de personas con EPOC, con aproximadamente 3 millones de muertes relacionadas con la enfermedad durante el año 2005 y, vaticinando que en las próximas dos décadas se

convertirá en la cuarta causa de muerte a nivel mundial<sup>17</sup>. No obstante, su impacto en términos de mortalidad, en UCI y hospitalaria, es significativamente menor en comparación con la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica<sup>18,19</sup>.

Tanto la prevalencia como la incidencia de la insuficiencia respiratoria aguda dependen de la definición aplicada y de la población estudiada<sup>20</sup>. En función de las series consultadas, el impacto en la población adulta varía entre 77,6 y 88,6 casos/100.000 habitantes/año<sup>21,22</sup>.

Independientemente de la incidencia y prevalencia de la IRA, muchos autores coinciden en que las enfermedades que conducen a este síndrome (insuficiencia cardíaca, asma, infecciones del aparato respiratorio, EPOC, entre otros) son muy prevalentes y suponen un alto porcentaje de las consultas que se producen en las áreas de urgencias hospitalarias<sup>23</sup>. Además, afectan con mayor frecuencia a un grupo poblacional de edad avanzada, cada vez más numeroso y con más comorbilidades<sup>24</sup>.

La incidencia de la forma más severa de IRA, el SDRA, ha sido estimada en 33,8 casos/100.000 habitantes/año<sup>25</sup>, aunque en los últimos años, y particularmente en Europa, la tendencia es a disminuir. En un estudio multicéntrico español publicado en 2011, la incidencia de SDRA es de 7,2 casos/100.000 habitantes/año<sup>26</sup>. La variabilidad en la incidencia puede ser debida a las diferentes definiciones utilizadas, al diseño de los estudios (retrospectivos frente a prospectivos) y al período de tiempo analizado.

En el ámbito de las unidades de cuidados intensivos, la prevalencia de IRA es muy variable dependiendo de la población ingresada, oscilando entre 13,3% y 64%<sup>27-29</sup>, relacionándose además, con una tasa de mortalidad elevada, cercana al 40%. Ésta se relaciona con la enfermedad subyacente, la severidad de la insuficiencia respiratoria y el grado de disfunción orgánica coexistente<sup>20</sup>. En los últimos años se ha observado una disminución de la mortalidad de las formas más graves de insuficiencia respiratoria, probablemente relacionada con una mejoría en el soporte ventilatorio, con la aplicación de medidas de prevención de las infecciones nosocomiales y de los cuidados generales del paciente crítico<sup>30-32</sup>, pese a lo cual aún persiste elevada<sup>33</sup>.

La IRA y, por tanto, el SDRA como su forma más grave, constituye una emergencia médica, que supone uno de los principales motivos de ingreso en las Unidades de Cuidados Intensivos, así como una causa importante de morbimortalidad en el paciente crítico, siendo crucial el diagnóstico y tratamiento rápido y efectivo, porque de ello dependerá, en gran parte, el pronóstico del paciente<sup>1</sup>.

## I.2. SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO

### I.2.1. DEFINICIÓN DE SDRA

El síndrome de distrés respiratorio fue descrito por primera vez en 1967 por Ashbaugh y cols<sup>34</sup>, aunque existen descripciones previas similares durante la epidemia de gripe en 1918. Ashbaugh y cols, en su serie de 272 pacientes sometidos a ventilación mecánica, identificaron a 12 pacientes que no respondían a la terapia convencional y que presentaban un cuadro semejante al distrés respiratorio de los niños. Las características clínicas más relevantes eran disnea severa, taquipnea, cianosis refractaria a la terapia con oxígeno, disminución de la distensibilidad pulmonar e infiltrados alveolares difusos en la radiografía de tórax. En siete de ellos existía el antecedente de traumatismo previo, de infección viral en 4 y el antecedente de pancreatitis únicamente en uno de ellos. Los cambios histopatológicos encontrados en el análisis anatomopatológico mostraron atelectasias, hemorragia y edema alveolar e intersticial, así como la presencia de macrófagos alveolares, aunque el hallazgo más sorprendente fue la presencia de membranas hialinas. Posteriormente, en 1971 Petty y cols<sup>35</sup>, acuñaron el término de síndrome de distrés respiratorio del adulto que, aunque con algunas modificaciones, ha perdurado a lo largo del tiempo.

En 1988, fue propuesta una definición más amplia llevada a cabo por Murray y cols<sup>36</sup>, que tiene en cuenta una serie de características clínicas y fisiopatológicas. Para su diagnóstico era necesario cumplir una serie de requisitos como: identificar un factor de riesgo para el desarrollo del cuadro, conocer si la enfermedad se trataba de un proceso agudo o crónico, la presencia de disfunción de algún órgano no pulmonar y el uso de una puntuación de lesión pulmonar, con el fin de caracterizar las diferentes manifestaciones del daño pulmonar agudo. La escala de Murray o Murray Lung Injury Score Systems (LISS) comprende cuatro variables clínicas que son:

- Número de cuadrantes pulmonares con infiltrados en la radiografía de tórax;
- Nivel de PEEP utilizado;
- Compliance pulmonar;

- Grado de hipoxemia basándose en la relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirado de oxígeno ( $PaO_2/FiO_2$ ).

Esta escala no se está validada y carece de valor pronóstico aunque ha sido y sigue siendo utilizada en la actualidad<sup>37</sup>. Además, no es una escala específica de SDRA, ya que pacientes con edema agudo de pulmón, hemorragia alveolar difusa, atelectasias o sobrecarga de volumen, pueden cumplir los criterios de Murray y ser identificados equivocadamente como SDRA (Tabla 1).

**Tabla 1. Escala de Murray**

Puntuación	0	1	2	3	4
<b>Rx Tórax</b>					
Nº cuadrantes	-	1	2	3	4
<b>Relación <math>PaO_2/FiO_2</math></b>	$\geq 300$	225-299	175-224	100-174	$< 100$
<b>PEEP (cm H<sub>2</sub>O)</b>	$\leq 5$	6-8	9-11	12-14	$\geq 15$
<b>Compliance (ml/cm H<sub>2</sub>O)</b>	$\geq 80$	60-79	40-59	20-39	$\leq 19$

(Se obtiene el valor final al sumar los puntos de las 4 variables y dividir entre 4. Un valor de 0 descarta la presencia de daño pulmonar, entre 0,1-2,5 se corresponde con grado de SDRA leve a moderado y  $> 2,5$  corresponde a un SDRA grave)

En 1994, la Conferencia de Consenso Americana Europeo (AECC) propuso una nueva definición de SDRA con el objetivo de clarificar y dar uniformidad a la definición previa de SDRA<sup>38</sup>(Tabla 2).

La definición incluía cuatro componentes; forma de inicio, oxigenación en función de la relación  $PaO_2/FiO_2$ , imágenes radiológicas y exclusión de insuficiencia cardíaca como causa del cuadro clínico, debido a su similitud tanto clínica como radiológica con el SDRA. Según esto, los nuevos criterios de SDRA fueron:

- Dificultad respiratoria grave de inicio agudo y súbito;
- Hipoxemia severa, con una relación  $PO_2/FiO_2 \leq 200$  mm Hg;

- Infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax anteroposterior;
- Ausencia de hipertensión de la aurícula izquierda (presión capilar pulmonar < 18 mm Hg) o signos de insuficiencia ventricular izquierda.

**Tabla 2. Criterios de LPA y SDRA según la AECC (1994)**

	Inicio	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	Radiología	POAP
LPA	Agudo	≤300	Infiltrados Bilaterales	≤18 mm Hg, no
SDRA		≤200		evidencia clínica de aumento de presión aurícula Izquierda

En esta conferencia se introdujo el término Lesión Pulmonar Aguda (LPA), que englobaba tanto las formas más graves como las menos graves de fracaso respiratorio. Es decir, abarcaba tanto a pacientes con SDRA (relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 200 mm Hg) como a pacientes con enfermedad menos severa (relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 200-300 mm Hg). En la práctica clínica esto ha traído confusión, usando el término LPA para indicar exclusivamente a pacientes con lesión pulmonar pero sin SDRA (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de 201- 300 mm Hg). En esta definición se decidió no incluir los valores de PEEP en el criterio de oxigenación, principalmente, por tener un efecto tiempo dependiente.

La LPA fue definida como un síndrome inflamatorio de inicio súbito caracterizado por un aumento de permeabilidad de la membrana alvéolo-capilar, persistente, que dura de días a semanas, y se caracterizaba por hipoxemia arterial resistente a la suplementación con oxígeno y por infiltrados radiológicos difusos. Además, se acordó que el síndrome se denominara “agudo” en vez de “del adulto” ya que este cuadro también se podía presentar en niños.

A pesar de que la definición de la AECC fue ampliamente aceptada por investigadores y clínicos, a lo largo de los años han surgido una serie de cuestiones al respecto. La falta de criterio explícito respecto a la definición de “agudo”, la falta de sensibilidad para la

relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  según los diferentes parámetros del ventilador, la escasa fiabilidad de la radiografía de tórax y la dificultad para distinguir de un cuadro de edema hidrostático o edema pulmonar, son algunas de ellas<sup>39</sup>.

En 2011, en el XXIV Congreso de la Sociedad Europea de Medicina Intensiva realizado en Berlín se presentó una nueva definición de SDRA<sup>40</sup>. Fue una iniciativa de la European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) avalada por la American Thoracic Society (ATS) y la Society of Critical Care Medicine (SCCM). Un grupo de expertos llevó a cabo un análisis sistemático con el fin de abordar las limitaciones de la definición anterior y explorar otras variables definitorias.

En esta definición se acordó mantener el modelo conceptual anterior, es decir, SDRA se define como un síndrome inflamatorio pulmonar, agudo y difuso, que conduce a un aumento de permeabilidad vascular pulmonar, y que se caracteriza clínicamente por una disminución de la oxigenación y de la distensibilidad pulmonar, así como por un aumento del espacio muerto fisiológico (zonas ventiladas mal perfundidas) y aparición de infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax.

En la nueva definición fueron incluidas variables que debían cumplir con los criterios de factibilidad, confiabilidad y validez. De las variables seleccionadas inicialmente, algunas fueron excluidas por la falta de cumplimiento de los criterios anteriormente mencionados. Éstas fueron; presión plateau o meseta, medición de espacio muerto, agua pulmonar y biomarcadores inflamatorios, entre otros, siendo seleccionadas las siguientes variables<sup>41</sup>(Tablas 3 y 4):

- grado de hipoxemia (según relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  y nivel de PEEP);
- tiempo de inicio;
- origen del edema;
- alteraciones radiológicas.

Aunque existen varias diferencias con respecto a las definiciones previas, la primera y más importante novedad es que el SDRA se estratifica en 3 niveles: leve, moderado y

grave en función del grado de hipoxemia y la relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ . De este modo, una  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  de 201-300 mm Hg es considerada como leve, una  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  entre 100 y 200 mm Hg como moderado y, finalmente, una relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$  mm Hg como grave. Debido a que el nivel de PEEP puede afectar de forma notable a la oxigenación, un nivel mínimo de 5 cm  $\text{H}_2\text{O}$ , es considerado en cualquier nivel de gravedad.

Asimismo, se definen más detalladamente el resto de criterios obligatorios para SDRA. En primer lugar, el tiempo de inicio debe ser agudo y se establece un plazo máximo de 7 días entre la exposición al factor de riesgo y el desarrollo del síndrome. Este límite se fundamenta en que la mayoría de los pacientes que desarrollan SDRA lo hacen en las primeras 72 horas tras la exposición al factor desencadenante, y a los 7 días, prácticamente todos los pacientes que han desarrollado SDRA son identificados<sup>42</sup>.

En segundo lugar, dado que el edema hidrostático en forma de insuficiencia cardíaca puede coexistir con el SDRA, en esta definición desaparece la medición de la presión de enclavamiento de la arteria pulmonar<sup>43</sup>. Para el diagnóstico de SDRA, el origen de la insuficiencia respiratoria no puede ser explicado completamente por sobrecarga de líquidos o por insuficiencia cardíaca. Es decir, el juicio clínico es suficiente en presencia de un factor de riesgo conocido para SDRA. En ausencia de factores de riesgo es preciso algún tipo de evaluación más rigurosa y objetiva de la función cardíaca, como la ecocardiografía, para descartar el origen hidrostático del edema.

Y, por último, en relación a las alteraciones radiológicas, se mantiene el criterio de opacidades bilaterales que no pueden ser atribuibles a derrame pleural, atelectasia lobar o nódulos pulmonares. Además, en la definición de Berlín se considera que estos hallazgos se pueden obtener mediante tomografía axial computerizada (TC) en lugar de en la radiografía de tórax.

La posibilidad de usar la TC para evaluar las características de los infiltrados pulmonares bilaterales permite identificar zonas no aireadas con predominio de atelectasias y un aumento de la densidad y peso del pulmón. Ambos datos se correlacionan con la gravedad del síndrome. La importancia radica en el uso precoz de maniobras de reclutamiento y de un nivel adecuado de PEEP para minimizar el colapso

de los alvéolos tan pronto como sea posible, consiguiendo así mejorar la función pulmonar y evitar la lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica<sup>44,45</sup>. Apoyando esta afirmación, en 2010 se publicó un metaanálisis<sup>46</sup> que puso de manifiesto el beneficio sobre la mortalidad tras el uso de niveles elevados de PEEP en comparación con niveles bajos. El uso de TC en el diagnóstico de SDRA viene avalado por diferentes publicaciones. En 2013, se publica un estudio acerca del uso del TC, permitiendo la detección de signos de fibroproliferación pulmonar en fases precoces del SDRA que se relacionarán con una mayor dependencia ventilatoria, mayor índice de fracaso multiorgánico y mayor mortalidad<sup>47</sup>.

Según esta nueva clasificación, la severidad del SDRA se correlaciona adecuadamente con el índice de agua pulmonar extravascular, con el índice de permeabilidad vascular pulmonar así como con el hallazgo de daño alveolar difuso en autopsias<sup>48</sup>.

La definición de Berlín ha supuesto un paso importante para mejorar el diagnóstico de SDRA y aunque es relativamente reciente, existen algunas publicaciones acerca de diferentes aspectos de los pacientes con SDRA tras la aparición de esta definición<sup>48</sup>.

Los propios autores de la definición de Berlín del SDRA, realizaron un estudio con el fin de validar y evaluar empíricamente dicha definición<sup>40</sup>. Se analizó una cohorte retrospectiva de 4.188 pacientes con SDRA, comparándola con la antigua definición de SDRA según la AECC. Usando la nueva definición de Berlín, los grados de SDRA leve, moderado y grave se asociaron con un incremento de la mortalidad del 27%, 32% y 45%, respectivamente. Además, se observó un incremento en la duración de la ventilación mecánica en los supervivientes en 5, 7 y 9 días, respectivamente. En comparación con la antigua definición, la definición de Berlín mostró un aumento del valor predictivo de mortalidad en SDRA, aunque continúa siendo bajo, con área bajo la curva de sólo 0,577, frente a los 0,536 de la antigua definición.

Pese a ello, aún no está claramente validada esta nueva definición de SDRA. Con el fin de determinar la incidencia, características y mortalidad de los pacientes con SDRA comparando la definición previa y la actual, se realizó un estudio prospectivo poniendo en duda la capacidad de la definición de Berlín para clasificar a los pacientes en tres

grupos con diferentes tasas de mortalidad asociada, así como la relación de la mortalidad con la relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  al ingreso. Como conclusión, este estudio no valida la actual definición para SDRA<sup>49</sup>.

Otros autores, con el objetivo de mejorar la definición y la estratificación de los pacientes con SDRA sugirieron la utilización de los criterios de la definición de Berlín pero una vez transcurridas las primeras 24 horas de evolución del cuadro clínico<sup>50</sup>.

Actualmente, el impacto de la nueva definición de SDRA sobre la incidencia, la mejoría en la estratificación del tratamiento y la capacidad de predicción de mortalidad está aún por determinar.

Tabla 3. Criterios diagnósticos para SDRA

- Aparición de nuevos síntomas dentro de una semana de una causa clínica conocida o empeoramiento clínico dentro de esa semana.
- Infiltrados bilaterales alveolares con edema pulmonar en la radiografía de tórax y en TC.
- Insuficiencia respiratoria que no sea explicable como causa cardíaca o sobrecarga de líquidos.
- Presencia de hipoxemia de grado moderada a severo usando la relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  para clasificar la gravedad del SDRA.

Tabla 4. Clasificación de SDRA

- **LEVE:**  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200$  mm Hg, pero  $< 300$  mm Hg con ventilador y con uso de presión positiva espiratoria final (PEEP) o presión positiva continua (CPAP)  $\geq 5$  cm  $\text{H}_2\text{O}$ .
- **MODERADO:**  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 100$  mm Hg, pero  $\leq 200$  mm Hg con ventilador y con uso de PEEP  $\geq 5$  cm  $\text{H}_2\text{O}$ .
- **SEVERO:**  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$  mm Hg con ventilador y con uso de PEEP  $\geq 5$  cm  $\text{H}_2\text{O}$ .

### I.2.2. EPIDEMIOLOGÍA DEL SDRA

La estimación de la incidencia de SDRA es controvertida. Mientras que el conocimiento y comprensión de la fisiología, los factores de riesgo, las complicaciones y el manejo general ha mejorado durante las dos décadas pasadas, las estimaciones acerca de la incidencia del SDRA han sido polémicas<sup>51</sup>. Los principales motivos pueden ser la existencia de diferentes definiciones así como las dificultades para identificar todos los casos en un área geográfica determinada. La amplia variabilidad de resultados obtenidos en diferentes estudios publicado, probablemente, sea debido a diferencias en la metodología para el cálculo de la incidencia así como a diferencias tanto en los criterios de ingreso en UCI como en los utilizados para el diagnósticos de SDRA<sup>52</sup>.

La primera estimación de la incidencia de SDRA se basó en el informe realizado por el National Heart and Lung Institute (NHLI) en 1972, con unas cifras de 150,000 casos por año en los EE.UU. La población estadounidense estimada durante principios de los años 1970 fue de 200 millones, lo que supone una incidencia de 75 casos/100,000 habitantes/año. En ese momento SDRA se definía como el fracaso respiratorio agudo asociado a una serie de condiciones clínicas que incluían el SDRA infantil, coagulación intravascular diseminada, la insuficiencia renal aguda, la sobredosis de fármacos, quemaduras, y la sobrecarga de líquidos, que es muy diferente a la definición posterior de SDRA de la AECC<sup>38</sup>. Usando ésta, Rubenfeld y cols<sup>53</sup> obtuvieron una incidencia de SDRA de 58,7 casos/100.000/año en un grupo de pacientes sometidos a ventilación mecánica. En este estudio participaron 21 centros hospitalarios estadounidenses y se estimó que en los EEUU existen, aproximadamente, 190.600 casos de LPA y que suponen 74.500 muertes así como un aumento de la estancia hospitalaria.

El primer estudio prospectivo realizado en Europa fue llevado a cabo por Villar y Slutsky<sup>54</sup> en las Islas Canarias (España). Obtuvieron una incidencia de SDRA entre 1,5-3,5 casos/100,000 habitantes/año. Los criterios de inclusión utilizados fueron: existencia de enfermedad predisponente para SDRA, de infiltrados pulmonares bilaterales, ausencia de fallo ventricular izquierdo y  $\text{PaO}_2 \leq 55$  mm de Hg con  $\text{FiO}_2 \geq 0.5$ , obteniendo una incidencia de 1,5 casos/100.000 habitantes/año. Este amplio rango se debe al cambio de un criterio clínico por otro más laxo ( $\text{PaO}_2 \leq 75$  mm de Hg

con  $\text{FIO}_2 \geq 0,50$  en lugar de  $\text{PaO}_2 \leq 55$  mm de Hg con  $\text{FIO}_2 \geq 0,5$ ) con lo que la incidencia total experimenta un importante aumento.

Posteriormente, otros estudios epidemiológicos han obtenido similares resultados. El primero de ellos realizado en Inglaterra, describe una incidencia de SDRA de 9 casos para un área aproximada de 200.000 habitantes y suponiendo un 2,5% de los ingresos en las UCIs<sup>55</sup>. En Alemania, obtuvieron una incidencia de fracaso respiratorio agudo de 88,6 casos/100.000 habitantes/año<sup>21</sup>. A las 24 horas de la intubación y conexión a ventilación mecánica y según la clasificación de Murray, se produjo daño pulmonar moderado y severo en un 94% y 3,6%, respectivamente. La tasa de mortalidad obtenida fue del 42,7%. Según la severidad del cuadro la tasa de mortalidad fue de 36,4% para el grupo sin daño pulmonar, de 40,8% para el grupo con daño pulmonar moderado y de 58,8% el para el grupo con daño pulmonar severo.

En un estudio finlandés publicado en 1999, se obtuvo una incidencia de SDRA de 4,9 casos/100.000 habitantes/año<sup>56</sup>. En ese mismo año se publicó otro estudio llevado a cabo en países nórdicos (Suecia, Dinamarca y Islandia) con una incidencia de fallo respiratorio agudo, LPA y SDRA de 77,6 , 17,9 y 13,5 casos/100.000habitantes/año, respectivamente<sup>22</sup>.

Por último, en Australia se publica en 2002 un estudio observando una incidencia de LPA y SDRA de 34 y 28 casos/100.000/año<sup>57</sup>, respectivamente.

Tras el conocimiento de la aparición de lesiones pulmonares similares a las del distrés o el agravamiento de éstas en pacientes sometidos a ventilación mecánica<sup>58</sup> se sugiere que, en parte, el desarrollo del SDRA puede ser debido al uso de ésta así como a la propia progresión de la enfermedad<sup>59</sup>.

Debido a la escasez de artículos publicados sobre la epidemiología del SDRA así como la controversia y la variabilidad de los datos publicados y, teniendo en cuenta el uso extendido en los últimos años de la ventilación protectora que podría disminuir la lesión pulmonar secundaria a ventilador, se realiza un estudio para valorar la repercusión en la incidencia de SDRA en España<sup>26</sup>. La incidencia de SDRA fue de 7,2

casos/100.000 habitantes/año, similar a los hallazgos de otros estudios, aunque menor que la comunicada en estudios estadounidenses y australianos<sup>25,60</sup>.

Por otro lado, en 2013 se publica un estudio islandés en el que se analiza los cambios en la incidencia, tratamiento, pronóstico a corto y largo plazo, y supervivencia de pacientes con SDRA a lo largo de 23 años<sup>61</sup>. Dicho estudio muestra un aumento de incidencia a lo largo de estos años, de 3,65 a 9,63 casos/100.000 habitantes/año con un aumento significativo durante el periodo de estudio en 0,2 casos/100.000 habitantes/año. La incidencia ajustada a la población europea, según los datos de la OMS, fue 7,21 casos/100.000 habitantes/año y, la incidencia ajustada por edad fue 9,49 casos/100.000 habitantes/año. El hecho de haber duplicado la incidencia de SDRA podría atribuirse a las diferentes definiciones aplicadas a lo largo del período de estudio así como el mayor uso de dispositivos invasivos y el consiguiente aumento de cuadros sépticos como origen del SDRA.

Finalmente, la prevalencia de esta entidad en las UCIs es variable dependiendo del tipo de paciente atendido en ellas. De forma global, se puede afirmar que entre el 7 y 10% de los pacientes ingresados en UCI y del 5 al 8% de los pacientes sometidos a ventilación mecánica, cumplen criterios de SDRA<sup>62</sup>.

---

### I.2.3. FACTORES DE RIESGO

Uno de los criterios actuales para el desarrollo de SDRA es su aparición en un plazo máximo de 7 días tras la exposición a un factor de riesgo.

En 1998 se propone por primera vez la distinción entre SDRA pulmonar y SDRA extrapulmonar, cuando ocurre como consecuencia de una lesión directa sobre las células pulmonares o si la lesión aparece debido a la existencia de una respuesta inflamatoria sistémica, respectivamente<sup>63</sup>. Dicha división se propone en base a la diferente evolución clínica<sup>64</sup>, así como a la diferencia en los tratamientos aplicados<sup>65</sup> y, sobre todo, las diferencias en cuanto a pronóstico y mortalidad<sup>66</sup>. Sin embargo, otros estudios no han mostrado diferencias ni en el tiempo de estancia en UCI ni en la tasa

de mortalidad en función del origen del SDRA<sup>67</sup>. En 2008 se publica un metaanálisis que concluye que no existen diferencias en la mortalidad entre ambos grupos<sup>68</sup>.

En cualquier caso, la identificación de los factores de riesgo para el desarrollo de SDRA tiene especial relevancia en el uso de tratamientos que puedan prevenir la progresión del daño pulmonar.

Las causas que producen daño pulmonar agudo han sido descritos ampliamente en la literatura<sup>42,69</sup>. En la actualidad se han identificado más de 60 factores relacionados con la aparición del cuadro<sup>42</sup>. Los principales factores de riesgo para desarrollo de SDRA están expuestos en la Tabla 5<sup>52</sup>.

La sepsis evoluciona a SDRA en un 25-40% de los casos siendo el riesgo más alto si existe respuesta inflamatoria sistémica, shock o disfunción multiorgánica<sup>70</sup>. La etiología más frecuente es la neumonía comunitaria seguida de otras infecciones pulmonares<sup>71</sup>.

La aspiración de contenido gástrico es una de las causas más frecuentes de lesión pulmonar. Aproximadamente un tercio de los pacientes hospitalizados que presenta un episodio de broncoaspiración desarrollarán SDRA.

El politraumatismo en general y, el traumatismo torácico en particular, es conocido como causa de SDRA desde las primeras comunicaciones de este proceso. Después de sufrir un traumatismo grave, incluyendo contusión pulmonar bilateral, tras un traumatismo cerrado, en un embolismo graso como resultado de la fractura de huesos largos y sepsis secundaria a quemaduras y lesiones tisulares masivas, puede aparecer SDRA<sup>72</sup>.

Otra de las causas para SDRA es la transfusión de derivados sanguíneos. Dicha lesión pulmonar fue descrita por primera vez en el año 2004 y se conoce como lesión pulmonar aguda asociada a politransfusión o TRALI. La transfusión de más de 15 unidades de hemoderivados es un factor de riesgo, así como plasma fresco congelado y plaquetas. Los síntomas del SDRA se desarrollan en las 6 horas siguientes tras la transfusión, aunque el mecanismo del daño alveolar no está completamente aclarado<sup>73</sup>.

**Tabla 5. Factores de riesgo para daño pulmonar agudo y SDRA**

<b>Factores de riesgo directo</b>	
Sepsis de origen pulmonar	24%
Shock séptico de origen pulmonar	35%
Contusión pulmonar	17-22%
Aspiración de contenido gástrico	15-36%
Casi ahogamiento	33%
Lesión pulmonar asociada a VM (VILI)	6-17%
Radiación	
<b>Factores de riesgo indirecto</b>	
Sepsis de origen no pulmonar	6%
Shock séptico de origen no pulmonar	13%
Transfusión de hemoderivados	24-36%
Bypass cardiopulmonar	2%
Quemaduras	2%
Coagulación intravascular diseminada	22%
Sobredosis	9%
Traumatismo:	
▪ Afectación 1 única región anatómica	<1%
▪ Afectación de 2 regiones anatómicas	2,90%
▪ Afectación ≥ 3 regiones anatómicas	9-10%

Milkkelsen y cols<sup>74</sup>, publicaron un estudio de un único centro, observacional, retrospectivo, que incluía a pacientes adultos con sepsis grave. La incidencia de SDRA en estos pacientes fue de 6.2% según los criterios de la nueva definición de Berlín. La procedencia de los pacientes fue: 0,9% de urgencias, 1,4% de planta de hospitalización y 8,9% de UCI. El tiempo medio de desarrollo de SDRA fue de 1 día tras el ingreso en el hospital y se asoció con cuatro veces mayor riesgo de mortalidad hospitalaria. Se identificaron como factores de riesgo para el desarrollo de SDRA un valor de lactato elevado, puntuación en la escala de LIPS y la infección microbiológicamente documentada. Esto parece indicar la necesidad de la prevención intrahospitalaria

sobre todo haciendo hincapié en el uso de ventilación protectora en aquellos pacientes sin SDRA.

---

#### I.2.4. FISIOPATOLOGÍA

Para entender el mecanismo por el cual se produce el SDRA es preciso comprender la fisiología de un pulmón sano. Los pulmones sanos regulan el movimiento de líquidos dentro de la vasculatura pulmonar, manteniendo sólo una pequeña cantidad de líquido en el espacio intersticial. Esto ocurre porque la pared del capilar pulmonar es permeable de forma selectiva, permitiendo el paso de líquido según las presiones hidrostática y oncótica, manteniendo las proteínas séricas en el interior de los vasos<sup>75</sup>.

El edema alveolar se previene mediante tres mecanismos:

- La retención de proteínas intravasculares mantiene un gradiente de presión oncótica que permite la reabsorción de líquidos;
- El sistema linfático devuelve grandes cantidades de fluidos a la circulación;
- Las estrechas uniones entre las células epiteliales alveolares que evitan la filtración de líquidos hacia el espacio aéreo pulmonar.

---

##### I.2.4.1. MECANISMO DE DAÑO PULMONAR AGUDO

El SDRA está causado por la inflamación aguda de la membrana alveolar y por la formación de membranas hialinas<sup>34</sup>. Este daño causa la liberación de citoquinas proinflamatorias, que reclutan neutrófilos hacia los pulmones que, a su vez, liberan mediadores tóxicos que dañan el endotelio vascular y el epitelio alveolar<sup>76,77</sup>. Parece claro el papel primordial que juegan los neutrófilos en el daño pulmonar agudo<sup>78</sup>. El resultado final es el escape de proteínas desde el espacio intravascular causando el edema pulmonar. Por otro lado, la desaparición del gradiente de presión oncótica normal también conduce a la liberación de fluidos al intersticio<sup>79</sup>, a lo que se suma la pérdida de la capacidad fisiológica normal que regula el aclaramiento del líquido intersticial. Como resultado se obtiene un líquido rico en proteínas y detritus. Además,

se añade la desaparición de la función del surfactante pulmonar, conduciendo al colapso alveolar<sup>80</sup>.

Se han descrito varias etapas o fases en la evolución del SDRA<sup>81</sup>. La primera, la fase exudativa aguda, con una duración de hasta una semana, en la cual se asocia a la lesión de las células endoteliales de los capilares alveolares y de las células epiteliales de los propios alvéolos, el relleno de éstos por un material proteináceo. La aparición del edema alveolar repercute en el intercambio gaseoso normal y conduce al colapso alveolar difuso. Éste, se ve favorecido tanto por el propio edema alveolar como por la inactivación del surfactante pulmonar. El resultado es un empeoramiento de la hipoxemia y un aumento del colapso alveolar.

La segunda fase o fase proliferativa, con una duración de hasta tres semanas, se caracteriza por la resolución de la fase aguda y por el inicio de la reparación del pulmón. Cuando se alcanza esta fase, puede tener lugar una recuperación completa o bien evolucionar hacia la tercera fase, la fase de fibrosis.

En esta última fase tiene lugar una actividad regulada que supone la eliminación de los neutrófilos, principalmente mediante apoptosis así como la eliminación del edema alveolar rico en proteínas, entre otros procesos<sup>78</sup>. El edema alveolar mejora mediante el transporte activo desde el espacio intersticial, el agua se elimina por difusión pasiva, y las células epiteliales alveolares proliferan para reparar el daño provocado<sup>82,83</sup>. Después de las tres semanas y cuando no existe una evolución favorable, lo que ocurre es que la estructura del pulmón normal queda sustituida por tejido fibroso, lo que generalmente causa una oclusión vascular progresiva, el desarrollo de regiones enfisematosas e hipertensión pulmonar.

---

#### I.2.4.2. REPERCUSIÓN EN EL INTERCAMBIO GASEOSO Y LA MECÁNICA RESPIRATORIA

El daño pulmonar causa una salida de líquido tanto hacia el intersticio como hacia el alvéolo, provocando la alteración en el intercambio gaseoso, la aparición de hipertensión pulmonar y el compromiso sobre la distensibilidad pulmonar<sup>84</sup>.

El desajuste de la  $V_a/Q_s$  conduce a una alteración o deterioro en el intercambio de gases. El efecto shunt (perfusión normal sin ventilación) provoca hipoxemia y, el incremento del espacio muerto fisiológico (ventilación normal sin perfusión) deteriora la eliminación de dióxido de carbono, lo que conduce a una acidosis respiratoria grave, que se acompaña de hipotensión y letargia<sup>85</sup>.

El deterioro de la distensibilidad pulmonar<sup>26</sup>, otra consecuencia del SDRA, está causado por la rigidez de un pulmón poco o nada aireado. Esta alteración repercutirá sobre la capacidad inspiratoria, incluso con volúmenes corrientes ( $V_c$ ) bajos, con el consecuente aumento de la presión en la vía aérea<sup>86</sup>.

En un 25% de los casos puede aparecer hipertensión pulmonar. Ésta es consecuencia, entre otros, de la vasoconstricción secundaria a la hipoxia, de la compresión vascular con el uso de PEEP, del colapso de las vías respiratorias, de la hipercapnia y de la liberación de vasoconstricciones pulmonares<sup>87</sup>.

---

#### 1.2.5. CLINICA

Los hallazgos en la valoración del paciente con SDRA son similares a los que se observan en cualquier paciente con insuficiencia respiratoria. Es decir, disnea, uso de musculatura accesoria (retracciones intercostales y supraesternales), cianosis, taquipnea, palidez y sudoración profusa, diaforesis, tos, dolor torácico, entre otros. Aunque la clínica también dependerá de la causa inicial del SDRA. Así, si la causa es la sepsis, el paciente presentará fiebre, leucocitosis, acidosis láctica, hipotensión y alteración de la coagulación<sup>88</sup>.

El reconocimiento de la exposición a un factor de riesgo para SDRA es clave para el diagnóstico.

En cuanto a la evolución clínica, durante los primeros días de la aparición de los síntomas, los pacientes precisan la administración de oxígeno de moderada a alta concentración. Debido a la hipoxemia grave y a la gran ocupación del alvéolo por edema rico en proteínas, es el periodo inicial el que se asocia con la más alta tasa de mortalidad.

Tras este periodo inicial, los infiltrados comienzan a disiparse y la oxigenación del paciente mejora, lo que permitirá iniciar el destete de la VM y acortar el uso prolongado de altos niveles de oxígeno, debido a su toxicidad cuando la fracción inspirada de oxígeno supera el 60%. En caso contrario, aquellos pacientes que no presenten mejoría en la oxigenación debido a la persistencia de la hipoxemia grave, continuarán dependientes del ventilador. El fallo respiratorio agudo y el daño alveolar conducen a cambios proliferativos y a fibrosis a nivel pulmonar. La progresión de los hallazgos clínicos se puede resumir en cuatro períodos<sup>89</sup>:

■ Fase inicial:

- ✓ examen físico y radiografía de tórax normal;
- ✓ aparición de taquicardia, taquipnea y alcalosis respiratoria;

■ Fase latente:

- ✓ Aparición de 6 a 48 horas tras el inicio del cuadro;
- ✓ Apariencia clínica estable;
- ✓ Hiperventilación e hipocapnia;
- ✓ Moderado incremento del trabajo respiratorio;
- ✓ Anormalidades en la radiografía de tórax;

■ Fase de insuficiencia respiratoria:

- ✓ Taquipnea y disnea;
- ✓ Estertores pulmonares bilaterales;
- ✓ Infiltrados radiológicos difusos;

■ Fase consolidada:

- ✓ Hipoxemia refractaria;
- ✓ Acidosis respiratoria y metabólica.

Como se puede observar, según las fases, suele ocurrir que los síntomas respiratorios precedan a la aparición completa de infiltrados característicos en la radiografía de tórax.

Inicialmente la radiografía de tórax muestra de forma característica infiltrados pulmonares bilaterales. Posteriormente aparecen cambios fibroproliferativos, como patrón reticular grueso, en lugar de las opacidades bilaterales típicas de etapas iniciales. Estos cambios fibróticos se asocian con persistencia de la hipoxemia (hipoxemia persistente), incremento del espacio muerto, deterioro de la distensibilidad pulmonar y el desarrollo de hipertensión pulmonar progresiva.

Los pacientes que sobreviven a la fase inicial del SDRA y a la fase fibroproliferativa entran en la fase de resolución y restauración. Esta última fase puede durar semanas o meses hasta que los infiltrados pulmonares y la hipoxemia mejoren.

El SDRA puede presentarse únicamente como afectación monoorgánica, insuficiencia respiratoria, o junto a la disfunción de otros órganos, formando parte del síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM). Incluso un paciente con fracaso respiratorio inicial y distrés respiratorio, puede evolucionar a fracaso de otros órganos, fundamentalmente el cardiovascular o renal. Esto hace que, en muchas ocasiones, el paciente que desarrolle SDRA presente al mismo tiempo o durante la evolución afectación de otros órganos. En un estudio multicéntrico español, en el que se incluye a todos los pacientes consecutivos ingresados en UCI, la presencia del síndrome de disfunción multiorgánica, definido como la presencia de al menos 3 puntos de índice Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) con afectación de al menos 2 órganos fue del 17,6%<sup>90</sup>. Los sistemas más frecuentemente afectados en el momento del ingreso son el renal y el respiratorio, y durante la evolución clínica son el respiratorio, el cardiovascular y el renal<sup>91</sup>.

La gravedad de la disfunción multiorgánica evaluada por cualquier índice, entre ellos el SOFA, se relaciona claramente con la mortalidad. Tanto el número de órganos como el grado de disfunción de éstos, son predictores de la supervivencia del paciente.

#### I.2.6. COMPLICACIONES

Las complicaciones son habituales durante el curso del SDRA, siendo las más frecuentes el barotrauma y la infección nosocomial<sup>88</sup>.

Los pacientes con SDRA están predispuestos al barotrauma debido a la alteración de la distensibilidad pulmonar y al estrés que supone la ventilación mecánica con presión positiva aplicada sobre la membrana alveolar previamente dañada. La mala distensibilidad pulmonar impide la expansión completa del pulmón en inspiración. Con el uso de volúmenes tidal elevados (8-10 ml/Kg de peso ideal) aumenta el riesgo de barotrauma pudiendo ocasionar desde un neumotórax simple hasta su forma más grave y mortal, el neumotórax a tensión. Clínicamente esta complicación es menos frecuente hoy día, debido a que el uso de volúmenes tidal bajos está comúnmente aceptado, con lo que se consigue reducir la presión meseta en las vías respiratorias<sup>92</sup>.

Las infecciones nosocomiales, sobre todo neumonía, son una causa importante de morbimortalidad en pacientes con SDRA. La intubación orotraqueal incrementa el riesgo de neumonía en los pacientes que requieren ventilación mecánica. La neumonía y el SDRA son difíciles de distinguir radiográficamente porque el tipo de infiltrado puede ser similar. Muchos de estos pacientes requieren también la canalización de catéteres venosos y/o arteriales, lo que aumenta el riesgo de infección<sup>93</sup>.

#### I.2.7. TRATAMIENTO

Desde la primera definición de SDRA en 1967, se han publicado un gran número de estudios cuyo fin es el conocimiento y la mejora de los tratamientos aplicados. A pesar de la existencia de una importante actividad investigadora, hay pocas terapias efectivas en el tratamiento de SDRA, excepto el uso de estrategias ventilatorias de protección pulmonar<sup>94</sup>.

##### I.2.7.1. TRATAMIENTO GENERAL Y FARMACOLÓGICO

El tratamiento del SDRA, como cualquier otro síndrome, se basa en una serie de cuidados generales que incluyen monitorización hemodinámica y de la oxigenación,

manejo adecuado de fluidos, prevención de la infección nosocomial, profilaxis para úlcera de estrés y de trombosis venosa profunda, así como apoyo nutricional.

El manejo de los fluidos dependerá fundamentalmente de cuál sea la causa del SDRA. En este síndrome, el edema alveolar causado por el aumento de permeabilidad vascular puede empeorar si, además, existe un aumento de la presión hidrostática derivado de la sobrecarga de líquidos. De hecho, en el enfermo crítico, en general, el balance hídrico positivo y los valores elevados de presión venosa central y de presión de oclusión de arteria pulmonar son factores de riesgo independientes para mortalidad. En cualquier caso, se debe realizar un control estricto del balance hídrico. Los pacientes cuyo origen es una neumonía o inhalación de tóxicos deben ser tratados con restricción de líquidos intentando obtener un balance hídrico negativo. Cuando el SDRA es secundario a una infección, inicialmente puede ser necesario un aporte de líquidos más agresivo o incluso fármacos vasopresores para un manejo hemodinámico correcto. Para evaluar los efectos de las diferentes estrategias de tratamiento, más o menos restrictivo en lo que se refiere a la reposición de líquidos, se diseñó un estudio en el que se concluía que la mortalidad a los 60 días no fue diferente entre ambos grupos aunque en los pacientes con tratamiento hídrico restrictivo se observa una tendencia a disminuir los días de VM así como los días de estancia en UCI<sup>43</sup>.

Los pacientes críticos tienen mayor riesgo de desarrollo de úlceras gástricas secundarias a estrés, por lo tanto, se debe usar profilaxis bien con antagonistas de los receptores de histamina tipo 2, sucralfato o con inhibidores de la bomba de protones, siendo cautos en la prescripción de éstos últimos por su mayor riesgo en el desarrollo de neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM)<sup>95</sup>.

Debido a la situación de los pacientes críticos, que algunos de ellos se encuentran intubados e inmovilizados, existe un mayor riesgo de desarrollo de trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo de pulmón (TEP). La heparina de bajo peso molecular o no fraccionada se recomienda en estos pacientes junto al uso de medias de compresión graduada y dispositivos de compresión neumática intermitente.

En lo que se refiere a la nutrición, se recomienda iniciar el apoyo nutricional utilizando fórmulas con un alto contenido en grasas y bajo contenido en carbohidratos a través de sonda de alimentación, aproximadamente a las 48-72 horas del inicio de la ventilación mecánica.

El tratamiento aplicado también dependerá de cual sea la causa del SDRA. En el caso de que la causa sea un proceso séptico, que es la causa más frecuente de SDRA, el tratamiento debe incluir antibióticos de amplio espectro así como resucitación con fluidos para mantener una adecuada precarga. Cuando la presión arterial media es menor de 65 mm Hg, y el paciente esta adecuadamente replecionado de volumen, está indicado el uso de vasopresores. Si el cuadro clínico lo permite, se pueden pautar diuréticos con el fin de disminuir el edema pulmonar. Los resultados de laboratorio tales como hemograma y bioquímica, gasometría venosa y/o arterial, nivel de ácido láctico, cultivos de sangre y muestra de secreciones, entre otros, pueden ser útiles para enfocar el tratamiento hacia una causa específica.

Además del tratamiento común en los pacientes críticos existen otras terapias dirigidas a mejorar el pronóstico de los pacientes con SDRA. Entre los más estudiados, se encuentran los bloqueantes neuromusculares, corticoesteroides y óxido nítrico.

En primer lugar, los bloqueantes neuromusculares que, debido a sus efectos secundarios, principalmente la polineuromiopatía del enfermo crítico, su uso debe limitarse a pacientes con afectación grave y durante el menor tiempo posible. En aquellos pacientes que presenten SDRA grave ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$  mm Hg), el uso de bloqueantes neuromuscular no despolarizantes durante 48 horas ha demostrado mejorar la oxigenación, la supervivencia a los 90 días así como una menor duración de la VM y de la producción de barotrauma, sin aumentar la debilidad muscular<sup>96</sup>. Por otro lado, a nivel fisiopatológico, uso ha demostrado disminuir los niveles de mediadores proinflamatorios tanto a nivel pulmonar como sistémico<sup>97</sup>.

Basándose en los conocimientos más profundos de la fisiopatología del SDRA, las nuevas líneas de investigación se dirigen hacia el estudio de fármacos que pueden modificar la respuesta inflamatoria. Algunos de ellos son: antagonistas de las

endotoxinas, antioxidantes, vasodilatadores, antiproteasas, inhibidores de las citoquinas y antiinflamatorios, y en particular, corticoesteroides.

Debido a la actividad moderadora de los corticoesteroides sobre la respuesta inflamatoria y al efecto antiedema, existen varios estudios acerca de su uso en las diferentes etapas evolutivas del SDRA e independientemente de la causa del mismo, con resultados contradictorios<sup>98</sup>. Uno de los primeros estudios publicados concluye con la ineffectividad del uso de altas dosis de corticoides en pacientes con shock séptico tanto para prevenir la lesión pulmonar como para disminuir la mortalidad<sup>99</sup>. Posteriormente, en el estudio de Meduri y cols<sup>100</sup>, la administración prolongada de corticoides (metilprednisolona 2 mg/Kg/día durante 32 días) se asocia a una mejoría de la lesión pulmonar aguda, menor porcentaje de fracaso multiorgánico y a una disminución de la mortalidad. El mismo autor, en 2007 publica un estudio, aleatorizado controlado en el que dosis bajas de corticoides (1 mg/kg/día hasta 28 días) en el SDRA precoz, con menos de 72 horas de evolución, se asocia con una disminución significativa de la presencia de fracaso multiorgánico, una reducción en la duración de la VM, así como en la estancia hospitalaria y en la mortalidad en UCI. Un año después, un nuevo estudio acerca del tratamiento con glucocorticoides prolongados (>7 días) mejora significativamente parámetros como el intercambio de gases, reduce los marcadores de inflamación, la duración de la ventilación mecánica y la estancia en la UCI. Además, se asocia con un beneficio en cuanto a la supervivencia siempre que dicho tratamiento se inicie antes del día 14 en la evolución del SDRA. En 2009, se publica una revisión sistemática en la que el uso de bajas dosis de corticoesteroides se asocia con una mejoría en la morbilidad sin aumento de reacciones adversas, sugiriendo que es un tratamiento eficaz para LPA y SDRA<sup>101</sup>.

El uso de óxido nítrico inhalado como herramienta para el tratamiento de la hipoxemia refractaria se debe al efecto vasodilatador a nivel pulmonar. La evidencia aportada por ensayos controlados y aleatorizados y metaanálisis<sup>102-105</sup>, indican que, únicamente mejora la oxigenación tras las primeras 24 horas de tratamiento y con una duración limitada sin mostrar beneficios sobre la mortalidad y, sin estar exento de efectos perjudiciales, como el desarrollo de disfunción renal.

En lo que se refiere a terapias antiinflamatorias, existe un creciente reconocimiento de los aditivos alimentarios como agentes farmacológicamente activos. En este punto, los ácidos grasos han sido usados para reducir la producción de metabolitos proinflamatorios derivados del ácido araquidónico durante la lesión pulmonar aguda. En particular, el aceite de lino y/o de pescado, con alto contenido en ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y ácido eicosapentanoico (EPA) y decosahexaenoico (DHA), así como aceites vegetales con ácidos grasos omega-6 y ácido gammalinolenico (GLA), han sido objeto de investigación en diferentes estudios clínicos y su papel en la lesión pulmonar aguda<sup>106-109</sup>.

Un estudio controlado aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, que incluye a 146 pacientes con SDRA, comparó una dieta con contenido en EPA, DHA y GLA con otra dieta isonitrogenada e isocalórica con una entrega de calorías mínima del 75% del gasto energético basal multiplicado por 1,3 durante al menos 4-7 días. La dieta rica en ácidos grasos se asoció a efectos beneficiosos como reducción del reclutamiento de neutrófilos, mejoría en la oxigenación, disminución del tiempo de VM así como del tiempo de estancia en UCI y en el número de fracaso de órganos, sin que de esta dieta derivaran otras complicaciones<sup>106</sup>. Un estudio similar llevado a cabo en 43 pacientes con SDRA tenía como fin determinar los mecanismos por los que esta fórmula dietética produce estos efectos. Mediante realización de lavado broncoalveolar en dichos pacientes, encontraron unos niveles disminuidos de neutrófilos pulmonares y marcadores inflamatorios junto a un nivel más bajo de material proteínáceo a nivel alveolar<sup>109</sup>. Estos resultados se interpretan como una reducción de la permeabilidad de la barrera alveolar debido a una inflamación pulmonar menos severa.

Ya que el daño pulmonar está causado por un proceso inflamatorio, diferentes terapias antiinflamatorias han sido usadas para intentar modular dicha respuesta.

Así, la N-acetilcisteína es un precursor del antioxidante pulmonar, el glutatión, cuyos niveles se encuentran reducidos en la lesión pulmonar aguda<sup>110</sup>. Según esto, su uso con el fin de replecionar el glutatión reduce los marcadores de daño pulmonar. Ha sido investigado en varios estudios de pequeño tamaño, aleatorizados pero con resultados contradictorios<sup>111-113</sup>. Otras terapias, como la pentoxifilina o la lisofilina, ambos con

efectos antioxidante e inmunomodulador, han obtenido resultados variados en el tratamiento de LPA<sup>114,115</sup>.

Otra de las terapias antiinflamatorias se basa en el uso de inhibidores de la proteasas. En este caso, la elastasa neutrófila se trata de una proteína sérica que se encuentra en los gránulos de los neutrófilos y que interviene en su activación. Tiene función antimicrobiana, facilita el reclutamiento de los neutrófilos en aquellos lugares donde existe lesión y contribuye a la regulación y reparación de los tejidos dañados. Cuando existe en exceso puede degradar la membrana endotelial, provocando daño microvascular y conduciendo a la producción de edema alveolar. Silvestat es un inhibidor de la elastasa neutrófila (IEN) con uso permitido únicamente en Japón, lugar donde se han llevado a cabo y se ha publicado gran parte de los estudios. Uno de ellos, en fase III, japonés, en el que participan 230 pacientes en VM concluye que, aquellos pacientes a los que se administra Silvestat presentan una mejoría de la función pulmonar, una tendencia a disminuir la duración de la ventilación mecánica y una disminución del tiempo de estancia en UCI, pero no muestra mejoría en la supervivencia a los 30 días<sup>116</sup>. Otro estudio internacional, conocido como estudio STRIVE<sup>117</sup>, tuvo que ser suspendido prematuramente por un aumento de la mortalidad a los 180 días en la cohorte de intervención. En 2010, se publica una revisión sistemática y metaanálisis, que incluye también estudios japoneses, en la que no se demuestra efecto alguno derivado de la administración de silvestat sobre la mortalidad o sobre la duración de VM aunque si se relaciona con mejoría de la oxigenación a corto plazo<sup>118</sup>. En 2014, Zhang y cols<sup>119</sup> publica un estudio con el fin de analizar si la aplicación de un tratamiento combinado de VMNI junto a la administración de IEN puede ser beneficiosa en los pacientes con SDRA. Los pacientes se clasificaron según la definición de Berlín en casos leves, moderados y graves y, posteriormente se analizaron en función de la supervivencia de los mismos a los 28 días del inicio de la VMNI. El estudio incluye a 47 pacientes, evitando la intubación en el 79% de ellos y, concluye que la administración de IEN junto a VMNI se asocia a mejores resultados en aquellos pacientes con SDRA leve/moderado, siendo importante la precocidad del tratamiento con IEN. Además, en aquellos con PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> superior a

150 al ingreso, presentaban una mejoría más llamativa tanto en la relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  como en la escala de lesión pulmonar.

Por otro lado, el uso de ketoconazol, un antifúngico imidazólico, presenta la capacidad de impedir la formación de metabolitos del ácido araquidónico, es decir, leucotrienos y tromboxano A<sub>2</sub> y, por tanto, limitar la producción de citoquinas procedentes de los macrófagos. Tras estudios de pequeño tamaño con resultados prometedores<sup>120</sup>, el grupo de estudio SDRA diseñó un trabajo en el que participan 234 pacientes con SDRA sin observar diferencias en la mortalidad, ni en la duración de la VM, número de fallo de órganos o niveles de mediadores inflamatorios con respecto a placebo<sup>121</sup>.

Tanto los fármacos diuréticos como los B<sub>2</sub>-agonistas se utilizan en la lesión pulmonar aguda. El uso de diuréticos está justificado ya que tanto el balance hídrico positivo como el incremento del agua pulmonar extravascular se asocian con peores resultados. Un estudio multicéntrico, controlado, aleatorizado, llevado a cabo en 1000 pacientes con LPA comparó el uso de estrategia restrictiva de líquidos con una estrategia liberal del uso de los mismos. No se encontraron diferencias en la supervivencia a los 60 días, aunque sí una mejoría de los resultados en lo que se refirió a oxigenación, índice de daño pulmonar, duración de la VM y estancia en UCI, en el grupo con régimen de líquidos restringido<sup>43</sup>.

Son conocidos los efectos de los fármacos B<sub>2</sub>-agonistas, cuyo mecanismo se realiza a través de diferentes tipos de células, como relajación de músculo liso, aumento de la actividad mucociliar y de la secreción de surfactante, la reparación del epitelio, efecto sobre la permeabilidad del endotelio y disminución de la liberación de sustancias inflamatorias, entre otras<sup>122</sup>. También poseen efectos sobre la dinámica ventilatoria, disminuyendo la resistencia de la vía aérea, presión pico y meseta e incrementando la "compliance" pulmonar. Los resultados de los diferentes trabajos son contradictorios, y actualmente el uso rutinario de B<sub>2</sub>-agonistas en pacientes ventilados no está justificado<sup>123</sup>.

Entre las diferentes terapias experimentales se encuentra el uso de surfactante exógeno, tanto en instilación como en aerosol, con el fin de restablecer la integridad

funcional. A pesar del éxito de esta terapia en el síndrome de distrés neonatal, en el SDRA del adulto no muestra beneficio, probablemente debido a la complejidad del daño pulmonar involucrado en esta patología<sup>124</sup>.

En cuanto a las terapias emergentes existen varias, como las estatinas, la insulina, macrólidos o los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).

Las estatinas además de su acción hipolipemiante, poseen un amplio rango de efectos. Tienen efecto antiinflamatorio, antitrombótico e inmunomodulador, todos ellos relacionados con la fisiopatología de LPA. Diferentes estudios observacionales han analizado la evolución de los pacientes con SDRA, con y sin tratamiento previo con estatinas, con resultados contradictorios. En un ensayo aleatorizado controlado con placebo, en pacientes voluntarios sanos donde se producía lesión pulmonar por inhalación de lipopolisacárido, el uso de estatinas reducía la inflamación pulmonar y sistémica<sup>125</sup>. En otro estudio aleatorizado de 60 enfermos, el grupo que recibió simvastatina durante al menos 14 días o hasta que se retiró la VM, mostró una tendencia a mejorar la oxigenación y la presión meseta, pero sin ningún efecto sobre la supervivencia<sup>126</sup>.

Por otro lado, la insulina al igual que las estatinas, posee numerosos efectos. Además de su indicación principal en el control de la glucemia, interviene en la inmunomodulación de la inflamación, la apoptosis, disfunción endotelial y coagulación, entre otros efectos. Los estudios, en animales, sugieren que puede ser una terapia con amplias posibilidades.

La enzima convertidora de angiotensina interviene en la formación de angiotensina II a partir de angiotensina I. La angiotensina II provoca efecto vasoconstrictor, aumenta la permeabilidad, edema y fibrosis. Por estos motivos, el tratamiento con IECA también se encuentra actualmente en el punto de mira, aunque pendiente de realizar más estudios.

El uso de macrólidos ha sido contemplado por su efecto inmunomodulador. Un análisis del subgrupo de pacientes con SDRA del estudio LARMA, concluye que el uso de estos

antibióticos obtienen mejores resultados, asociándose con un menor mortalidad así como un menor tiempo de ventilación mecánica<sup>114</sup>.

Por último, uno de los campos más prometedores de la investigación en la lesión pulmonar aguda es el uso de células madre mesenquimales, tanto para el tratamiento de la LPA como para el SDRA. Los estudios preclínicos y los estudios experimentales sugieren que puede obtenerse un beneficio potencial, aunque se necesitan más estudios para evaluar los mecanismos y vías de beneficio y, para poner a prueba su seguridad y eficacia<sup>127-129</sup>.

---

### I.2.7.2. TRATAMIENTO VENTILATORIO

La piedra angular en el tratamiento de los pacientes con SDRA es la ventilación mecánica. En estos pacientes, existen segmentos pulmonares que se conservan indemnes, siendo estas zonas especialmente susceptibles a la sobredistensión y el barotrauma.

Existen estudios experimentales y clínicos que han demostrado que el uso de VM, sobre todo en el seno de una lesión pulmonar, puede exacerbar funcional y estructuralmente dichas lesiones pulmonares<sup>130</sup>. Además, el uso de VM no sólo puede perpetuar o aumentar la lesión pulmonar sino que también afecta a la morbimortalidad<sup>131,132</sup>.

Para proteger aquellas zonas sanas y disminuir la lesión pulmonar asociada a la VM y la mortalidad asociada, aparece el concepto de limitación de presión meseta o presión pulmonar al final de la inspiración. Esto consiste en el uso de volúmenes corrientes bajos sobre 5-8 ml/Kg peso ideal y presión meseta  $\leq 30$  cm de H<sub>2</sub>O<sup>132</sup>. A raíz de este concepto surge un estudio multicéntrico, en el que aquellos pacientes asignados al grupo de volumen corriente bajo, obtuvieron una mejor supervivencia, reduciendo la mortalidad desde un 40% en el grupo convencional al 31% en el grupo en estudio<sup>133</sup>. Este beneficio, en términos de mortalidad y días libres de ventilación mecánica, no parece estar asociado al valor de la compliance pulmonar al inicio del estudio ni a la causa del SDRA<sup>134</sup>. Otro estudio, conocido como estudio ARMA (Ketoconazol y manejo

respiratorio en pacientes con lesión pulmonar aguda (LPA y/o SDRA) determinó que el grupo con ventilación de bajo volumen tenía una tasa de mortalidad más baja y se asociaba a menos días de ventilación mecánica<sup>133</sup>. En 2011 se publica un metaanálisis que concluye que el uso de volúmenes corrientes bajos en pacientes con SDRA reduce significativamente la mortalidad<sup>135</sup>.

Otro aspecto que mejora la oxigenación es el uso de niveles altos PEEP, ya que condiciona una apertura de alvéolos colapsados, al igual que las maniobras de reclutamiento. Dichas maniobras consisten en el uso de un nivel elevado de PEEP durante un breve periodo de tiempo (por ejemplo, 35-40 cm H<sub>2</sub>O durante 40 segundos), con el fin de abrir los alvéolos colapsados<sup>136</sup>. Por lo tanto, el mantenimiento de los alvéolos abiertos durante el ciclo respiratorio reduce la aparición de atelectasias, que es una de las principales causas de daño pulmonar.

En 2004 se publica un ensayo clínico que compara el uso de niveles altos y bajos de PEEP en pacientes con SDRA conocido como estudio ALVEOLI<sup>137</sup>. Tuvo que suspenderse por futilidad mostrando una evidente peor tendencia en el grupo de mayor PEEP. Al ingreso, los pacientes pertenecientes al grupo de aplicación de nivel elevado de PEEP presentaban características de mayor gravedad (edad, APACHE, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) con lo cual las conclusiones son difíciles de extraer.

En dos estudios aleatorizados<sup>138,139</sup>, se analizó el uso de la estrategia combinada de volumen tidal bajo junto a maniobras de reclutamiento y la aplicación de un nivel de PEEP que impidiera el cierre de los alvéolos. A pesar de que los resultados son favorecedores en cuanto a mortalidad, ambos estudios cuentan con pequeño tamaño muestral.

Un estudio francés, estudio EXPRESS<sup>140</sup>, obtiene resultados favorecedores con el uso de maniobras de reclutamiento o enfocadas a mantener los alvéolos abiertos en el que se usó un nivel de PEEP lo más alta posible manteniendo una presión meseta menor 28-30 cm H<sub>2</sub>O y un volumen corriente de 6 ml/Kg. Los pacientes tratados según estas maniobras tenían más días libres de VM y de fracaso multiorgánico aunque no existieron diferencias en la mortalidad, ni hospitalaria ni a los 28 ó 60 días. Los

pacientes clasificados actualmente como SDRA moderado-grave e incluidos en el grupo de PEEP elevada, presentaban una tendencia a menor mortalidad a los 28 días.

Finalmente, un metaanálisis publicado en 2010, comparó el uso de niveles elevados de PEEP frente a bajos, observando un beneficio sobre la mortalidad en aquellos pacientes con niveles elevados de PEEP y SDRA grave<sup>141</sup>.

---

### I.2.7.3. TRATAMIENTOS NO CONVENCIONALES

En los casos de SDRA e hipoxemia refractaria existen herramientas o tratamientos no convencionales como la posición en prono, la ventilación de alta frecuencia, maniobras de suspiro y la membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO)<sup>142</sup>.

La posición en decúbito prono fue propuesta por primera vez en 1974 como terapia para el SDRA. Con dicha posición se obtiene una mejora de la oxigenación debido al reclutamiento alveolar y a la redistribución de la ventilación hacia áreas dorsales o posteriores del pulmón. Se consigue mejorar la relación  $V_a/Q_s$  y eliminar la compresión ejercida por el corazón sobre el pulmón. También reduce la lesión pulmonar asociada a ventilación mecánica reduciendo el estrés y la presión pulmonar.

Los estudios iniciales, mostraron que esta maniobra mejora la oxigenación sin ejercer beneficio significativo sobre la mortalidad<sup>143,144</sup>. Un estudio prospectivo aleatorizado también demostró que la combinación de la posición en prono junto con la posición en supinación conduce a una mejora de la oxigenación<sup>145</sup>.

En 2013 se publica un ensayo multicéntrico controlado y aleatorizado sobre el efecto de la posición en decúbito prono en pacientes con SDRA<sup>146</sup>. En este ensayo, los pacientes con relación  $PaO_2/FiO_2 \leq 150$  mm Hg,  $FiO_2 > 0,60$ , nivel de PEEP mínimo de 5 cm H<sub>2</sub>O y volumen corriente de 6 mililitros por kilo de peso ideal posicionados a prono, tendrían una menor mortalidad que el grupo control mantenidos en decúbito supino. Según los resultados de este estudio, la pronación debe aplicarse de forma temprana y durante periodos de al menos 16 horas.

En cuanto al tratamiento con ventilación oscilatoria de alta frecuencia (VOAF), con el fin de proteger y no agravar la lesión pulmonar, se usan pequeños volúmenes

corrientes junto a frecuencias respiratorias elevadas. Aunque estudios preliminares en humanos mostraron una mejoría en la oxigenación<sup>147,148</sup>, ensayos clínicos posteriores, que comparan el uso de la ventilación de alta frecuencia con terapias de ventilación protectora en pacientes con SDRA moderado o grave, no han demostrado beneficio en cuanto a la supervivencia e incluso se cuestiona la seguridad de su uso<sup>149,150</sup>.

Las “sigh breaths” o suspiros, son un tipo de maniobra de reclutamiento que implica la administración cíclica de un nivel alto de CPAP durante breves periodos de tiempo (por lo general, 3 respiraciones con CPAP 45 mm Hg/minuto/durante 1 hora). Algunos estudios sugieren que este tipo de maniobra es la más beneficiosa para pacientes en posición de pronación y para aquellos cuya causa de SDRA es extrapulmonar<sup>151</sup>.

Por último, el uso de técnicas de soporte pulmonar extracorpóreo, incluida la membrana extracorpórea de oxigenación, se han considerado como tratamiento de rescate para pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica y/o hipercápnica severa. Estudios previos obtuvieron resultados negativos<sup>152,153</sup>. Sin embargo, el estudio CESAR sugiere un beneficio con el uso de técnicas de soporte pulmonar extracorpóreo en pacientes con SDRA grave<sup>154,155</sup>.

---

#### I.2.8. MORTALIDAD

La causa más frecuente de mortalidad en los pacientes SDRA es la existencia de fracaso multiorgánico, generalmente secundario a la sepsis, mientras que la hipoxemia severa persistente condiciona del 9 al 19% de las muertes<sup>156,157</sup>.

La supervivencia de LPA varía extremadamente en función de la edad, la existencia de enfermedades crónicas o de la presencia de fracaso multiorgánico. En general, los pacientes jóvenes y con LPA de origen traumatológico presentan mejor pronóstico.

Excepto en casos de afectación severa del intercambio gaseoso, el deterioro inicial de éste no se relaciona con el pronóstico. En cambio, la hipoxemia persistente es un buen predictor de mortalidad<sup>158,159</sup>.

Tanto la LPA y el SDRA se asocian a mortalidad considerable con tasas que varían desde el 25% a casi el 75%. Esta variabilidad se debe a varios aspectos: el tipo de

estudio (observacional es significativamente mayor que la mortalidad en los ensayos controlados), la definición utilizada y la población incluida<sup>156</sup>.

En EEUU, la mortalidad hospitalaria para LPA es del 38,5 % y del 41,1% para SDRA<sup>53</sup>. Resultados similares se obtienen en el estudio publicado por Gordon y cols<sup>53</sup>, donde también se observa un aumento progresivo de la mortalidad en función de la edad, con un mínimo del 24% para una edad comprendida entre 15 y 19 años y un máximo del 60 % para aquellos pacientes con edad igual o mayor a 85 años.

Una rigurosa revisión sistemática publicada en 2009, que incluyó estudios observacionales prospectivos y ensayos controlados aleatorizados comunicados entre 1984 y 2006, formados por al menos 50 pacientes con SDRA, concluyó que, tras la introducción de la definición de Consenso en 1994, la mortalidad del SDRA había permanecido estable tanto en estudios observacionales como en ensayos clínicos aleatorizados, con un 44% y un 36,2%, respectivamente<sup>33</sup>.

Aunque la mortalidad del LPA/SDRA se ha mantenido persistentemente elevada durante años, desde la introducción de la ventilación mecánica protectora, con el uso de volúmenes corrientes bajos, se ha observado una disminución de la mortalidad en torno al 30%<sup>160</sup>.

El estudio islandés<sup>61</sup>, realizado a lo largo de 23 años, informa de una mortalidad a los 30 y 90 días del 27% y 38%, respectivamente. La mortalidad hospitalaria durante el periodo de estudio fue del 37%, con una clara tendencia a disminuir a lo largo de los años. Se observó una reducción de la mortalidad obtenida frente a la esperada en función de APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation). Los factores relacionados con la mortalidad son la edad y la puntuación APACHE II mientras que, el sexo femenino, una mejor relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> y los diagnosticados más recientes, se asocian con menor mortalidad.

Otro estudio, estadounidense, de 8 años de duración registró una disminución de la mortalidad de SDRA y de la estancia tanto en UCI como hospitalaria. Dichos resultados tuvieron lugar a pesar de un aumento en la gravedad en los pacientes, en el número de comorbilidades y en la prevalencia de factores de riesgo para SDRA<sup>25</sup>.

Entre las causas probables que explican este descenso paulatino y progresivo de la mortalidad en los últimos años, se encuentran un mejor equipamiento de las unidades de cuidados intensivos junto con el mejor entrenamiento del personal y la mayor disponibilidad de respiradores con presión positiva. Todos estos factores, unidos a un mejor manejo del fracaso multiorgánico, han contribuido a mejorar la supervivencia de los pacientes con lesión pulmonar<sup>161</sup>.

---

#### I.2.9. PREVENCIÓN

La clave para la prevención del SDRA es la gestión e identificación de los pacientes con factores de riesgo tales como sepsis, la neumonía por broncoaspiración, traumatismos o transfusiones masivas<sup>162</sup>.

Actualmente no existe un tratamiento preventivo específico contra el desarrollo de SDRA en pacientes con sepsis. Parece que la detección precoz de los pacientes con sepsis que están en riesgo de desarrollar SDRA es una manera de lograr mejores resultados. De hecho, una de las estrategias preventivas más importantes es asegurar el manejo adecuado de la sepsis, incluyendo control de la infección y un tratamiento antibiótico adecuado precoz<sup>163,164</sup>.

Otro modo de evitar la lesión pulmonar es mediante el uso de volúmenes corrientes bajos en los pacientes ventilados mecánicamente.

Un estudio controlado aleatorizado de prevención trató de determinar si el uso de volúmenes corrientes bajos usados en pacientes con SDRA, también sería beneficioso para la prevención de LPA y SDRA en aquellos los pacientes sometidos a VM<sup>165</sup>. Los datos sugieren que el uso de volumen corriente convencional contribuye al desarrollo de lesión pulmonar al inicio de la ventilación mecánica. Por lo tanto, la ventilación protectora se asocia a una disminución significativa en la incidencia de LPA y SDRA así como de mortalidad. A partir de estas conclusiones, la aplicación de volúmenes corrientes bajos, es una práctica habitual en las UCIs.

En definitiva, el SDRA es una complicación frecuente y devastadora que puede ocurrir tras una agresión o enfermedad y que se relaciona con una alta morbilidad y

mortalidad. La ventilación protectora y la identificación y gestión adecuada de la sepsis parecen ser las únicas estrategias probadas para mejorar los resultados en pacientes con SDRA. La combinación de reconocimiento clínico temprano e índices de predicción, podría ser la clave para identificar a los pacientes en riesgo y aquellos que podrían progresar a SDRA leves, moderadas o graves.

### I.3. VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA

#### 1.3.1. INTRODUCCIÓN

En el año 1838 se describe por vez primera un dispositivo de VMNI gracias a John Dalziel, aunque no es hasta la primera mitad del siglo XX, coincidiendo con la llegada de la energía eléctrica, cuando el uso de estos mecanismos se introduce en el ámbito sanitario. En 1928, Philip Drinker crea el denominado “pulmón de acero” que está formado por un cilindro metálico, con un orificio en un extremo para la cabeza del paciente, y en el interior de dicho cilindro se generan presiones negativas con el fin de reducir el esfuerzo ventilatorio y/o disminuir la fatiga de los músculos respiratorios. Tanto éste como otros mecanismos similares, fueron la herramienta terapéutica de elección, en cuanto a soporte respiratorio se refiere, de los pacientes con enfermedades neuromusculares e insuficiencia respiratoria asociada. Sin embargo, en 1952 con la aparición de los respiradores con presión positiva y los mejores resultados, fundamentalmente por mayor protección y aislamiento de la vía aérea, junto al mejor manejo de las secreciones respiratorias, en comparación con aquellos con presión negativa, la VMNI con presión negativa no experimentó el desarrollo previsto. En cambio, estos hechos favorecieron el uso de la ventilación invasiva con presión positiva, en aumento durante las primeras décadas de la segunda mitad del siglo XX, de forma paralela al desarrollo de las unidades de cuidados intensivos, pasando a ser una práctica habitual en el manejo de pacientes con fracaso respiratorio agudo.

No es hasta la década de los 80-90 del siglo pasado cuando resurge el interés por la VMNI con el uso exitoso en el manejo del síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) mediante dispositivos suministradores de presión positiva continua en la vía aérea. Fue este hecho el que supuso un verdadero cambio y revolución puesto que favoreció la apertura del espectro de indicaciones de la VMNI en el enfermo respiratorio crónico, así como un impulso considerable para su aplicación en diferentes procesos respiratorios. Previamente, la aplicación de VMNI con presión positiva se circunscribió a la dispensación de medicación aerosolizada (broncodilatadores). Aunque algunos ensayos en la década de los 30 del siglo pasado, como el de Barach y

cols<sup>166</sup>, ya son pioneros en apuntar su posible utilidad terapéutica en entidades clínicas como el edema agudo de pulmón (EAP) de origen cardiogénico e incluso como procedimiento de soporte respiratorio. De forma paralela, la existencia de un progresivo desarrollo tecnológico, con la aparición de nuevas interfaz respirador-paciente así como de respiradores más sofisticados, ha contribuido a una franca mejoría en los resultados. Esto se refleja en el mayor interés suscitado en las dos últimas décadas por esta modalidad de soporte ventilatorio. De hecho, puede decirse que quizás existe más evidencia en la literatura científica sobre el uso de la VMNI que sobre cualquiera de las otras estrategias de soporte respiratorio<sup>167</sup>, y de ahí las numerosas revisiones<sup>167-181</sup> disponibles sobre la aplicación de VMNI en el manejo tanto de la insuficiencia respiratoria aguda como de la crónica agudizada, siendo además el eje central de varias conferencias de consenso<sup>182,183</sup>. Resultado del interés creciente por la VMNI son las guías de actuación en el fracaso respiratorio agudo publicadas por la Canadian Critical Care Society<sup>184</sup>.

---

### I.3.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA UTILIZACIÓN DE LA VMNI EN EL PACIENTE AGUDO

Pierson ha llevado a cabo una revisión reciente sobre la epidemiología de la VMNI en el paciente agudo, cuyos resultados han sido obtenidos realizando encuestas a médicos o instituciones sobre el uso de VMNI y también analizando los resultados de estudios observacionales<sup>185</sup>. En cuanto a los estudios basados en encuestas, en su mayor parte realizados en Norteamérica, la disponibilidad de VMNI únicamente se encuentra en la mitad de los centros hospitalarios, con un máximo del 98% en el estudio realizado en 81 hospitales de 2 estados norteamericanos. Las encuestas en que se basa estos datos fueron publicadas entre 1997 y 2006, y es posible que la disponibilidad de utilización de la VMNI haya aumentado. En la encuesta más reciente<sup>186</sup> las patologías que más frecuentemente son subsidiarias de VMNI son la exacerbación aguda de EPOC, el edema agudo de pulmón, y el síndrome obesidad-hipoventilación. Se pone de manifiesto en los estudios observacionales una amplia variabilidad en el uso de VMNI según la etiología del paciente.

Un reciente estudio analiza el soporte ventilatorio de los pacientes incluidos en la base de datos utilizada para la creación del índice SAPS III (Simplified Acute Physiology Score) realizado en 299 UCIs. Inicialmente, la VMNI se usó en el 19% de los pacientes con insuficiencia respiratoria, recibiendo presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) el 69,7% y ventilación con soporte de presión el resto. La indicación más frecuente de terapia no invasiva fue el paciente con EPOC, aunque únicamente el 17,4% de los EPOC recibieron VMNI. La mortalidad en la UCI de los pacientes en VMNI fue del 18,4% y la hospitalaria del 27,8%<sup>187</sup>. En un estudio finlandés realizado en 25 UCIs durante un periodo de 8 semanas<sup>188</sup>, se analiza a todos los pacientes ingresados con IRA obteniendo que la VMNI fue iniciada en el 19% de los pacientes. En contraste, en 2005, se llevó a cabo una encuesta realizada en UCIs españolas<sup>189</sup>, con una respuesta del 48%. La disponibilidad de VMNI en UCI fue del 98% y el 80% de los intensivistas respondían que ante un EPOC exacerbado o un edema agudo de pulmón cardiogénico utilizaban VMNI.

En otra encuesta europea realizada a través de Internet, la VMNI era utilizada con mayor frecuencia por neumólogos que por intensivistas/anestesiólogos, utilizando fundamentalmente ventiladores específicos de VMNI para pacientes crónicos agudizados, mientras que en pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica se utilizaban ventiladores específicos y no específicos de VMNI, siendo la interfaz de elección la mascarilla orofacial<sup>190</sup>.

Sobre el uso de la VMNI en el medio extrahospitalario existen escasos datos. Una encuesta nacional francesa encuentra que el 91% de las unidades de cuidados intensivos móviles disponen de un dispositivo para administrar terapia no invasiva (modalidad CPAP en el 82%, soporte de presión en 59% y ambos modos ventilatorio en el 50% de los casos). Las patologías subsidiarias de tratar con VMNI eran EPOC y edema agudo de pulmón cardiogénico. En el resto de causas de fracaso respiratorio, la utilización de VMNI fue muy heterogénea y, a menudo, no adheriéndose a las recomendaciones vigentes para su utilización<sup>191</sup>.

En cuanto a la epidemiología del paciente con VMNI, existe una auditoría llevada a cabo en 232 hospitales del Reino Unido durante un período de 3 meses en el año 2008,

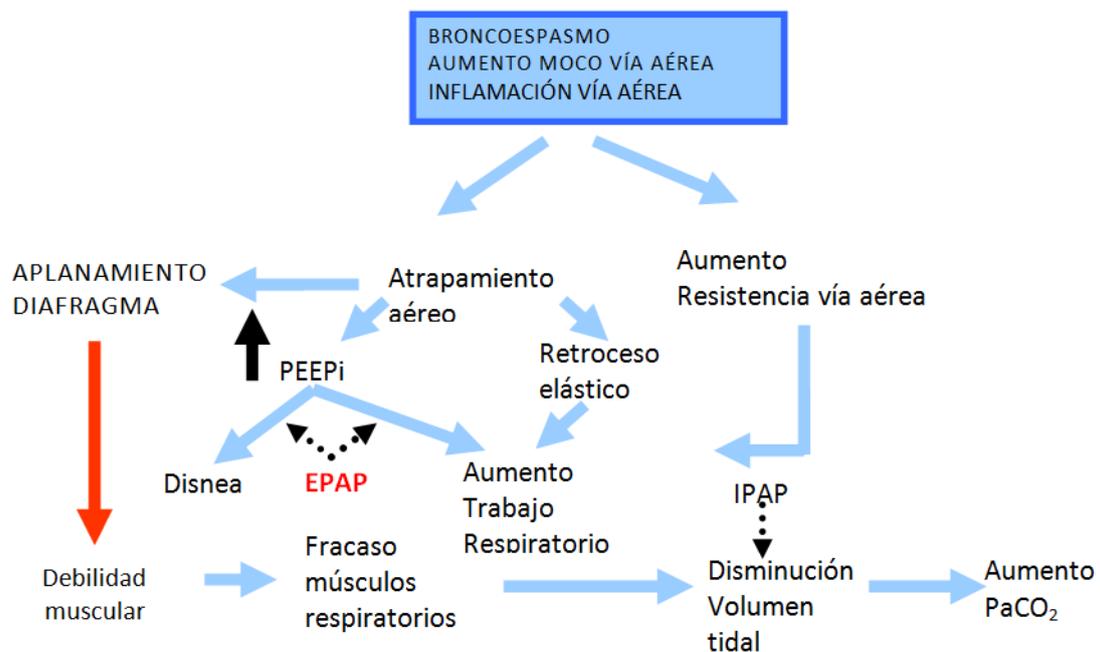
sobre 9.716 pacientes con diagnóstico de EPOC<sup>192</sup>. El tratamiento con VMNI era más frecuente en pacientes graves, no sólo con acidosis respiratoria sino también en casos con acidosis mixta. Sin embargo, existen casos de pacientes candidatos a dicha terapia que no la recibieron y otros que la recibieron de forma inapropiada.

### I.3.3. FUNDAMENTOS FISIOLÓGICOS DE LA VMNI EN LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA

Una reciente revisión ha tenido como objetivo revisar, valga la redundancia, los efectos fisiológicos de la VMNI en el trabajo respiratorio, en el patrón ventilatorio, en los mecanismos del sistema respiratorio y sobre la función hemodinámica<sup>193</sup>. Dependiendo de si se trata de un paciente con patología respiratoria crónica o aguda, los efectos de la VMNI serán diferentes.

En aquellos con patología respiratoria crónica, cuyo paradigma es la exacerbación de la EPOC, el incremento de la resistencia al flujo aéreo y la incapacidad de una espiración completa, conducen a un nivel elevado de hiperinsuflación dinámica que provoca una alteración en la geometría de los diafragmas, lo que repercute tanto en su contractilidad como en la resistencia al esfuerzo. Además de esto, pequeños incrementos en la resistencia al flujo aéreo (como los producidos por secreciones respiratorias o broncoespamo) así como un aumento de la demanda ventilatoria (por ejemplo en caso de fiebre o infección), producirán con mayor facilidad fatiga muscular, que se manifiesta por taquipnea, respiración superficial, acidosis respiratoria e hipercapnia. El trabajo respiratorio se incrementa para superar la carga inspiratoria debido a la auto-PEEP (presión positiva al final de la espiración generada por la dificultad de la salida de aire) y la dificultad al paso aéreo del volumen corriente debido a un incremento de la resistencia de la vía aérea. Cuando los músculos respiratorios no son capaces de generar suficiente ventilación alveolar para eliminar todo el CO<sub>2</sub> producido por el metabolismo celular se eleva la PaCO<sub>2</sub>, incluso con un volumen minuto normal o elevado. Para mejorar esta situación hay que optimizar la ventilación alveolar modificando el patrón respiratorio y disminuyendo el trabajo muscular. Es en este momento cuando la VMNI se convierte en una herramienta útil para intentar reducir el trabajo respiratorio y evitar la intubación. El hecho de

combinar EPAP (presión positiva espiratoria en la vía aérea) y presión de soporte, compensan la auto-PEEP (eliminando la carga inspiratoria adicional), reduciendo el trabajo necesario para generar un determinado volumen corriente. Si se aplica un nivel adecuado de presión inspiratoria, el volumen corriente aumenta y la frecuencia respiratoria disminuye. Bajo estas condiciones, la PaCO<sub>2</sub> se reduce, normalizándose el pH y produciendo un progresivo descenso de la actividad diafrágica, tal y como se demuestra en estudios electromiográficos<sup>194</sup>. Hay que tener en cuenta que la aplicación de EPAP no debe exceder nunca a la auto-PEEP, ya que entonces aumentaría la hiperinsuflación. El mecanismo de acción de la VMNI en el proceso fisiopatológico de la insuficiencia respiratoria crónica agudizada del paciente EPOC se expone en la **figura 1**.

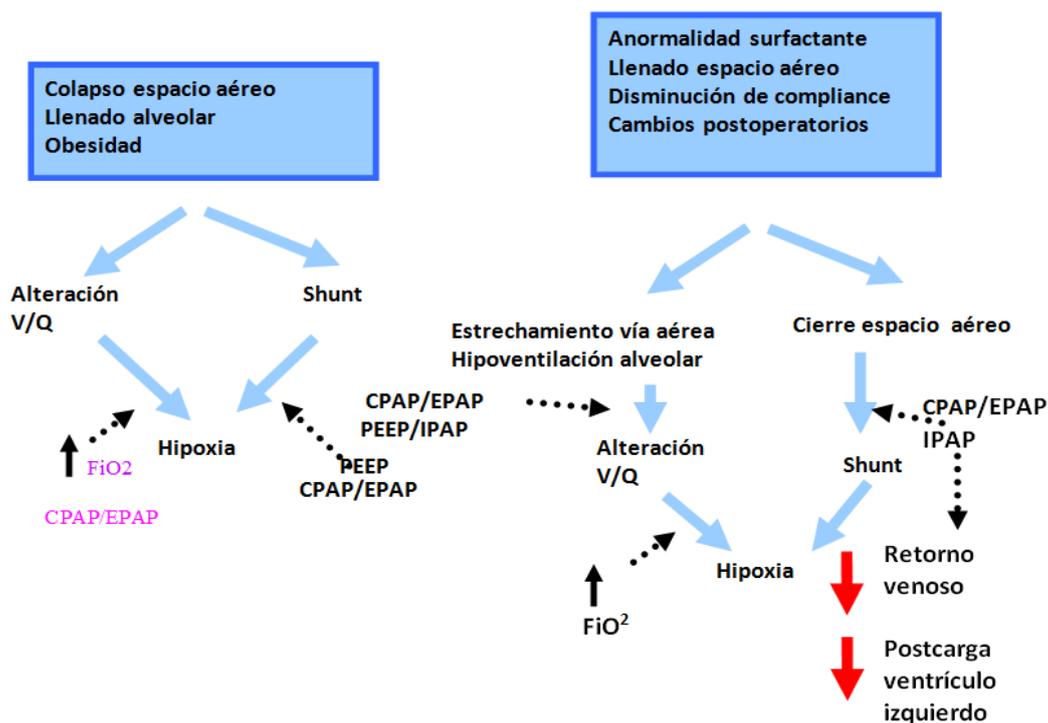


(EPAP: presión positiva al final de espiración en respiración espontánea; PEEPi: presión positiva al final de espiración intrínseca; IPAP: presión positiva inspiratoria en vía aérea)

**Figura 1. Mecanismo de acción de la VMNI en la fisiopatología de los pacientes con IRC agudizada en EPOC**

En pacientes con IRA hipoxémica, el objetivo es la mejoría del intercambio gaseoso mediante el incremento del nivel de oxigenación tisular y la disminución del trabajo respiratorio. La fisiopatología de los pacientes con IRA hipoxémica y el mecanismo de acción de la VMNI en estos pacientes se resumen en la figura 2. La EPAP realiza su efecto mediante el reclutamiento de alvéolos con una mejoría de la ventilación/perfusión y del shunt pulmonar en los parénquimas pulmonares afectados por diferentes patologías. En aquellos pacientes con edema pulmonar, la aplicación de presión positiva supone, además, una disminución del retorno venoso y de la postcarga del ventrículo izquierdo.

Los efectos beneficiosos de la VMNI en los pacientes con fracaso respiratorio agudo son en su mayor parte debidos a la reducción del trabajo de la musculatura respiratoria y a su efecto sobre la fatiga de la misma<sup>175,195,196</sup>.



(V/Q: ventilación/perfusión; FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno; CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; EPAP: presión positiva al final de espiración en respiración espontánea; IPAP: presión positiva inspiratoria en vía aérea)

**Figura 2. Mecanismo de acción de la VMNI en la fisiopatología de los pacientes con IRA Hipoxémica**

Existen varios estudios acerca de los efectos de la VMNI sobre los patrones respiratorios y el trabajo respiratorio, tanto en individuos con patología respiratoria obstructiva como restrictiva<sup>175,194,196-198</sup>. En aquellos pacientes que respondieron de forma exitosa a la VMNI, existe una relación entre el descenso de la frecuencia respiratoria de forma paralela al incremento en el volumen corriente desarrollado<sup>199,200</sup>. De igual modo, existen estudios sobre VMNI que han demostrado una mejoría en el intercambio gaseoso tanto en la insuficiencia respiratoria crónica agudizada<sup>199-208</sup> como en el fracaso respiratorio agudo<sup>195,209-215</sup>. En la mejoría del intercambio gaseoso, juega un papel fundamental el aumento de la ventilación, que tiene lugar en las primeras horas tras iniciar la terapia ventilatoria, además de suponer una mejoría sobre el pronóstico del paciente.

Cuando se aplica un nivel de presión espiratoria el efecto beneficioso es similar al producido a la aplicación de PEEP en pacientes sometidos a VMI conduciendo a una mejoría sobre la relación V/Q y sobre el shunt que existe en pacientes con lesión pulmonar aguda o con edema agudo de pulmón cardiogénico (EAPc)<sup>216-218</sup>. Sobre éstos últimos, que además de presentar hipoxia puede existir hipercapnia asociada<sup>219</sup>, se ha observado una disminución significativa de la necesidad de intubación endotraqueal debido a la aplicación de presión positiva sobre la vía aérea<sup>220</sup>.

En lo que se refiere a efectos sobre la hemodinámica, por lo general, la VMNI influye en menor grado que la invasiva. Un estudio sobre VMNI aplicada mediante soporte de presión, concluye que, ésta no induce grandes alteraciones hemodinámicas, excepto cuando se asocia a presión positiva al final de la espiración<sup>197</sup>. Otros autores investigaron los efectos hemodinámicos y endocrinológicos de la VMNI en pacientes con insuficiencia respiratoria restrictiva crónica, la mayor parte de los cuales presentaban edemas periféricos<sup>221</sup>. En este trabajo se objetivó que, tras la normalización de las alteraciones de los gases arteriales, se produce una disminución de la presión arterial sistólica y media, así como un aumento de la fracción de eyección del ventrículo derecho, sin modificación del índice cardiaco. Posteriormente se observó una disminución de los edemas periféricos.

Otro estudio<sup>222</sup>, compara los efectos hemodinámicos de dos modalidades de VMNI, CPAP y ventilación mediante doble nivel de presión (BIPAP), en pacientes con y sin insuficiencia respiratoria aguda. Observaron que con el modo BIPAP, al aplicar presión positiva disminuye el gasto cardiaco, sin provocar cambios ni en la presión arterial pulmonar ni en la sistémica. Aplicando CPAP, la presión de enclavamiento pulmonar y la frecuencia cardiaca eran menores que con BIPAP y el gasto cardiaco solo disminuía en aquellos pacientes con presiones de enclavamiento pulmonar por debajo de 12 mm Hg. También se objetivó que, con la VMNI en modo BIPAP, la mejoría de los parámetros gasométricos ( $\text{PaO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$ ) era más evidente que con la ventilación en modo CPAP. No obstante, estos efectos están estrechamente relacionados con los niveles de volemia y la función sistólica ventricular izquierda previa de cada individuo<sup>223</sup>.

---

#### I.3.4. MODALIDADES Y VENTILADORES PARA APLICAR VMNI.

Recientes revisiones han sido publicadas acerca de los diferentes modos ventilatorios y ventiladores utilizados para aplicar ventilación no invasiva<sup>224-226</sup>.

---

##### I.3.4.1. MODOS VENTILATORIOS

###### I.3.4.1.1. PRESIÓN POSITIVA CONTINUA SOBRE LA VÍA AÉREA (CPAP)

La aplicación de CPAP es una modalidad que proporciona una presión constante en la vía aérea durante la inspiración y la espiración, generándose así una apertura permanente que evita el colapso o cierre completo de las unidades alveolares. Con esto se consigue aumentar la capacidad residual funcional, abriendo los alvéolos colapsados o menos ventilados, para disminuir los shunts izquierda-derecha intrapulmonares mejorando así la oxigenación. Igualmente, al aumentar la capacidad residual funcional puede mejorar la compliance pulmonar disminuyendo el trabajo respiratorio<sup>227</sup>. Con la aplicación de CPAP, se consigue disminuir la presión transmural del ventrículo izquierdo, reducir la postcarga e incrementar el gasto cardiaco<sup>228</sup>, siendo una modalidad ideal para el tratamiento del edema agudo de pulmón cardiogénico<sup>229</sup>.

En los pacientes EPOC, al compensar el umbral de presión inspiratoria impuesto por la PEEPi, puede jugar un papel en la reducción del trabajo respiratorio<sup>230</sup>.

El rango de presiones que se utiliza habitualmente en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda oscila entre 5 y 15 cm de H<sub>2</sub>O. La forma de administración de estas presiones puede realizarse mediante dos mecanismos utilizados en la clínica diaria<sup>231</sup>:

**1. Dispositivos con válvulas de CPAP a demanda.** Precisan de un ventilador que regule el flujo de aire a partir de la mayor o menor apertura valvular, según el nivel de presión de CPAP programado. Tanto los ventiladores utilizados en el ámbito de los cuidados críticos como los diseñados específicamente para modalidad no invasiva permiten la posibilidad de administrar CPAP.

**2. Dispositivos de flujo continuo que permiten administrar CPAP sin necesidad de ventilador.** Son circuitos, que al conectar una fuente de gas comprimido enriquecido con oxígeno, proporcionan un flujo continuo que se transmite a la vía aérea del paciente y se mantiene a presión constante durante todo el ciclo respiratorio. Como ventaja respecto a los previos es que son de fácil aplicación, independientes de la electricidad y más baratos que los ventiladores convencionales o los específicos para VMNI. Las desventajas son la ausencia de monitorización o alarmas, el mayor nivel de ruido y funcionalismo más precario (disminución de la presión durante la inspiración o incapacidad para mantener los niveles de presión estable) que hace que el flujo aéreo y la presión que consigue varíe ampliamente.

Uno de los dispositivos de flujo continuo capaz de generar presión positiva continua es el conocido como CPAP de Boussignac. Se trata de un sistema donde se crea presión positiva en la vía aérea mediante la aplicación de gas en jet que pasa a través de unos microcapilares localizados alrededor del dispositivo de CPAP, lo que incrementa la velocidad del gas y crea turbulencias actuando como una válvula virtual. En función del flujo de gas utilizado se produce una presión entre 2,5 y 10 cm H<sub>2</sub>O. Es amplio su uso en paciente hospitalario con edema agudo de pulmón, gracias a su sencillez, su bajo peso y pequeño tamaño<sup>232</sup>. La CPAP super-Boussignac es una modificación de la

previa, en la que se ha colocado una pieza en T, con un balón reservorio conectado a una fuente externa de oxígeno, entre la mascarilla y la válvula<sup>233</sup>.

---

#### 1.3.4.2.2. VENTILACIÓN NO INVASIVA CON SOPORTE DE PRESIÓN (BIPAP)

Se trata de un modo ventilatorio limitado por presión que es iniciado por el paciente y en el que se asume que éste es capaz de realizar un esfuerzo inspiratorio<sup>234</sup>. En este modo, tanto el tiempo inspiratorio como el espiratorio son controlados por el paciente y el ventilador únicamente aporta un ajuste de presión. Dicho mecanismo, junto al esfuerzo y mecánica respiratoria del paciente, son los factores que determinan el flujo y volumen tidal inspiratorio.

Cuando el paciente realiza el esfuerzo inspiratorio, será detectado por el sensor de flujo o presión del ventilador, que suelen disponer de niveles de sensibilidad regulable. En general, aquellos ventiladores que inician la ventilación mediante el alcance de un nivel establecido (trigger) de flujo son más sensibles que los que funcionan con sensores de presión. La sensibilidad del trigger se debe de fijar en función de las necesidades del paciente, teniendo en cuenta que si el trigger está demasiado sensible puede provocar un autodisparo del ventilador (ventilación no iniciado por el esfuerzo del paciente), y al contrario, un trigger poco sensible conducirá a un incremento del trabajo respiratorio. La ventilación con soporte de presión es, generalmente, ciclada por flujo, esto es, que el inicio de la espiración (trigger espiratorio) es determinado por un descenso en el flujo inspiratorio, y cuando éste cae más allá de un umbral determinado por el ventilador, se produce la espiración.

El sistema más conocido es el modo BiPAP o de aplicación mediante dos niveles de presión positiva en la vía aérea. Permite que se puedan ajustar los límites de presión por separado, tanto en el tramo inspiratorio como en el espiratorio. La diferencia entre la presión inspiratoria (IPAP) y la espiratoria (EPAP), genera un gradiente que actúa como soporte de presión, que asiste al esfuerzo respiratorio espontáneo del paciente generando un volumen corriente mayor con menor esfuerzo. La presión inspiratoria o IPAP se inicia por una señal de trigger y el ventilador suministra aire en cada inspiración hasta alcanzar una presión de soporte prefijada, siendo el volumen

corriente variable y dependiente de la presión de soporte seleccionada. La frecuencia y la duración de la inspiración son totalmente controladas por el paciente siempre y cuando su situación neurológica sea adecuada. Se debe tener en cuenta que los cambios realizados en cualquiera de los niveles de presión sin realizar ajustes paralelos en el otro (IPAP o EPAP según el caso), traerán consigo un cambio en el nivel de presión soporte aplicado.

Debido a la existencia de modelos de ventilador específicos de VMNI, tanto domiciliarios como en el ámbito hospitalario, que permiten un mejor ajuste de parámetros (compensación de fugas, ajuste de trigger, modificación en el tiempo o rampa inspiratoria, módulo de oxígeno, un sistema completo de monitorización mediante curvas en tiempo real y alarmas de los principales parámetros respiratorios) y, en definitiva una mejor aplicación y control de la técnica, el uso de ventiladores convencionales para aplicar VMNI ha sido desbancado. De hecho, los actuales ventiladores con dos niveles de presión son ideales para uso domiciliario en paciente con fracaso respiratorio crónico que precisan asistencia ventilatoria.

Como inconveniente, ocurre que al tener una única tubuladura para inspiración y espiración, el fenómeno de “rebreathing” o “re-inhalación” de CO<sub>2</sub> se ve favorecido. Se puede evitar o minimizar aplicando un nivel de EPAP de al menos 6 cm H<sub>2</sub>O o bien con el uso de válvulas “anti-rebreathing” que permiten la eliminación de CO<sub>2</sub> sin aumentar las fugas del sistema<sup>234</sup>.

---

#### 1.3.4.2.3. VENTILACIÓN NO INVASIVA LIMITADA POR VOLUMEN

En general, en los ventiladores utilizados en UCI (tanto para VMI como para VMNI) existe la opción de ventilar mediante presión controlada (estableciendo una presión en el ventilador que debe alcanzarse en la vía aérea del paciente) como mediante volumen controlado (fijando un nivel de volumen en el ventilador que debe administrarse al paciente). En VMNI se debe utilizar un volumen corriente más elevado de lo habitual (8-12 ml/Kg) con objeto de compensar las previsible fugas aéreas<sup>234</sup>.

Habitualmente en pacientes que precisan asistencia ventilatoria continua con graves deformidades de la caja torácica u obesidad, se utilizan los ventiladores con volumen-control, por su capacidad para generar presiones más elevadas con el objetivo de conseguir los volúmenes corrientes necesarios en este tipo de individuos. Suele aplicarse bajo la modalidad conocida como “ventilación mandatoria asistida controlada”. En ésta, el paciente genera un esfuerzo respiratorio, en función de la sensibilidad preestablecida en el ventilador, ese esfuerzo se analiza, recibiendo un determinado apoyo volumétrico.

---

#### I.3.4.2.4. VENTILACIÓN NO INVASIVA POR PRESIÓN NEGATIVA

Actualmente, la utilización de ventiladores con presión negativa no ocupa un lugar primordial en la práctica clínica diaria. No obstante, el conocimiento de sus características y aplicaciones puede ser útil ya que existen pacientes con intolerancia o complicaciones relacionadas con los dispositivos de VMNI con presión positiva, en los que pueden ser aplicados. El funcionamiento se basa en la aplicación intermitente de presiones subatmosféricas sobre la pared torácica y abdominal, provocando así, que la presión atmosférica distienda los pulmones durante la inspiración. La espiración tendrá lugar de forma pasiva, gracias al retroceso elástico pulmonar que ocurre cuando el ventilador vuelve a niveles atmosféricos de presión. La eficiencia de esta modalidad está determinada por el grado de distensibilidad de la caja torácica y por la superficie sobre la que se aplique la presión negativa, de tal forma que, el dispositivo será tanto más eficiente cuanto mayor sea la superficie de aplicación de presión negativa (tórax y abdomen) y mayor sea la compliance de las estructuras incluidas.

Existen varios modelos para la aplicación de ventilación mediante presión negativa y entre ellos se encuentran:

- El pulmón de acero o respirador de tanque. Es un dispositivo fiable y relativamente confortable; con un gran tamaño y peso, razones por las que su uso se encuentra limitado y en ocasiones, contraindicado en aquellos individuos con problemas de claustrofobia<sup>174</sup>.

- La Coraza. Se trata de un mecanismo menos eficiente que el anterior, puesto que aplica presión negativa sólo a una parte de la pared anterior del tórax y del abdomen<sup>235</sup>.

Un inconveniente importante de los ventiladores de presión negativa, es su capacidad para inducir apneas obstructivas, incluso en sujetos normales<sup>236</sup>, aunque, de forma más frecuente en pacientes con anomalías restrictivas del tórax, motivo que, hace necesario el cambio a ventilación con presión positiva<sup>237</sup>. Pese a estos inconvenientes y que, el uso de esta modalidad de VMNI ha quedado reducida a algunos centros especializados, los resultados de diferentes trabajos en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria del paciente con EPOC<sup>238</sup>, e incluso en las formas más graves, por ejemplo, en el coma hipercápnico<sup>239</sup>, han mostrado una frecuencia de evitación de intubación y mortalidad hospitalaria comparables a las obtenidas con VMNI con presión positiva. En un estudio aleatorizado, se demuestra que la aplicación secuencial de estas dos modalidades terapéuticas mejora la eficacia de cada una de ella por separado<sup>240</sup>.

---

#### I.3.4.2.5. VENTILACIÓN ASISTIDA PROPORCIONAL

Con el fin de proporcionar un mayor grado de adaptación al patrón respiratorio del paciente, se han desarrollado nuevos modos ventilatorios. Uno de éstos es la ventilación asistida proporcional (PAV), cuyo objetivo es optimizar la interacción entre paciente-ventilador estableciendo una relación más sincronizada entre ambos<sup>241</sup>. Se realiza una valoración instantánea del flujo inspiratorio del paciente y su volumen mediante un neumotacógrafo interno, adquiriendo la capacidad de respuesta ante el grado de esfuerzo inspiratorio del paciente<sup>242</sup>, adaptando el soporte a la demanda ventilatoria. Así, cuanto mayor es el esfuerzo del paciente, mayor es el soporte que realiza el ventilador. A pesar de la esperanza inicial en este modo ventilatorio para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria, la frecuencia de fracasos son similares y los resultados en cuanto a una mejor tolerancia con este modo son contradictorios<sup>243,244</sup>.

#### I.3.4.2.6. VENTILACIÓN ASISTIDA AJUSTADA NEURONALMENTE (NAVA)

Se trata de un nuevo modo de ventilación mecánica asistida que se basa en el uso de la señal de actividad eléctrica diafragmática (Edi) para el control del ventilador<sup>245</sup>. La Edi representa directamente el impulso ventilatorio central y refleja la duración e intensidad con que el paciente desea ventilar. La asistencia inspiratoria mecánica se inicia en el momento en que el centro respiratorio lo demanda, y el disparo es independiente de cualquier componente neumático. Durante la inspiración, la presión suministrada es proporcional a la Edi y la presurización inspiratoria cesa cuando la activación neural del diafragma comienza a disminuir tras alcanzar un valor máximo. Este nuevo modo ventilatorio ofrece un novedoso enfoque conceptual a la ventilación mecánica que puede mejorar significativamente la interacción entre paciente y ventilador y puede optimizar la descarga muscular efectiva durante la ventilación asistida. A pesar de que los estudios existentes en VMNI no son definitivos, algunos apuntan a una mejoría de la sincronía ventilador-paciente cuando se compara con soporte de presión<sup>245,246</sup>.

#### I.3.4.2. VENTILADORES

Los objetivos durante la VMNI pueden ser más fácilmente alcanzados si el clínico conoce de forma conveniente las características (velocidad de presurización, eficiencia del trigger, del sistema de ciclado, sistema de aporte de oxígeno, el sistema de monitorización, alarmas, compensación de la fuga aérea, reinhalación de CO<sub>2</sub>) del ventilador a utilizar. La elección del ventilador para tratar la insuficiencia respiratoria aguda mediante la modalidad no invasiva puede ser crucial en el éxito de la técnica. Las principales características de los ventiladores utilizados en VMNI han sido recientemente objeto de revisión<sup>224-226</sup>.

#### I.3.4.2.1. CLASIFICACIÓN DE LOS VENTILADORES

El éxito de la técnica es más probable si el ventilador es capaz de:

a) una adecuada monitorización de las curvas de flujo-presión-volumen;

- b) compensar adecuadamente las fugas aéreas;
- c) circuito de doble rama (inspiratoria y espiratoria);
- d) aporte de oxígeno integrado en el ventilador que permita ajustar la fracción inspiratoria de oxígeno;
- e) ajuste de la sensibilidad de trigger inspiratorio y espiratorio, para una adecuada ayuda en el manejo de la asincronía paciente-ventilador.

Los ventiladores pueden clasificarse en diferentes categorías:

\* **Ventiladores domiciliarios controlados por volumen.** Fueron los utilizados inicialmente para administrar VMNI. Su principal defecto es una compensación de fugas deficiente, pese a lo que constituyen un papel importante en la ventilación domiciliar de pacientes con enfermedad neuromuscular crónica.

\* **Ventiladores con dos niveles de presión.** Ventilador capaz de aportar dos niveles de presión: una presión inspiratoria (IPAP) y otra espiratoria (EPAP). A diferencia de los primeros, tienen una adecuada capacidad para compensar las fugas aéreas a través de la mascarilla. Las desventajas que tenían la primera generación de estos ventiladores han sido corregidas en los nuevos modelos disponibles actualmente.

\* **Ventiladores convencionales.** Son aquellos utilizados en las áreas de críticos y quirófano. Aportan la ventilación a través de un tubo endotraqueal y la capacidad de compensar fugas es muy variable en función del tipo de ventilador. En los últimos años muchos modelos han incorporado módulos para ventilación no invasiva.

\* **Ventiladores intermedios.** Se trata de modelos que combinan algunas prestaciones de los dos tipos anteriores. Disponen de circuitos ventilatorios de doble rama, módulos de alarmas y sistemas de monitorización, junto a batería interna, posibilidad de utilización modos ventilatorios volumétrico y por presión, y posibilidad de ajuste de múltiples parámetros inspiratorios y espiratorios.

#### I.3.4.2.2. CONSIDERACIONES TECNOLÓGICAS

A la hora de iniciar una ventilación no invasiva debemos de tener en cuenta algunas consideraciones:

\* **Aporte de oxígeno.** Los primeros ventiladores presuémicos (ventilación controlada por presión) carecían de módulo oxígeno, y el aporte de éste al paciente se debía de realizar mediante la conexión de a una fuente de oxígeno de baja presión. Por este motivo, la fracción inspirada de oxígeno aportada al paciente era difícil de conocer sin la tecnología adecuada y podía alterarse por diferentes variables (ajustes del ventilador, tipo de puerto exhalatorio, fuga aérea, patrón respiratorio del paciente, lugar de colocación del aporte de oxígeno al circuito del ventilador). Estos ventiladores pueden ser utilizados en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica agudizada donde la necesidad de oxígeno por parte del paciente no sea muy elevada, pero hay que evitar su uso en pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica. En la actualidad, los modelos más avanzados de ventiladores específicos para soporte no invasivo disponen de la posibilidad de conectarse a una fuente de oxígeno a alta presión cuya mezcla con el aire ambiente proporcionan un  $FiO_2$  controlada y estable.

\* **Circuitos.** Los ventiladores presuémicos de doble nivel de presión estaban constituidos por un circuito ventilatorio de rama única. Por este motivo, la exhalación del paciente producía que el aire espirado fuera dirigido, en parte, a este circuito que presentaba un puerto exhalatorio en la porción proximal con respecto a la interfaz. Este sistema predisponía a la reinhalación de  $CO_2$  espirado pudiendo agravar el fallo respiratorio del paciente hipercápnico. Con el objetivo de minimizar esta reinhalación se puede ventilar al paciente con un nivel de EPAP mínimo entre 6-8 cm  $H_2O$ , pero que puede ser motivo de intolerancia con los niveles más elevados, o bien utilizar otros puertos exhalatorios como son la válvula plateau o “anti-rebreathing” que, gracias a un sistema de diafragma, limita la pérdida de aire en la inspiración y lo dirige hacia el exterior en la espiración. Este dispositivo y otros similares tienen el inconveniente de favorecer la resistencia al flujo aéreo, y con ello, incrementar el trabajo respiratorio.

\* **Trigger inspiratorio y ciclado espiratorio.** La optimización de la interacción entre paciente y ventilador está íntimamente relacionada con la capacidad del ventilador de detectar el mínimo esfuerzo del paciente tan rápido como sea posible, y en acabar el aporte ventilatorio inmediatamente al inicio de la espiración. De forma ideal, los trigger inspiratorios deben ser altamente sensibles para responder al esfuerzo del paciente y activar el soporte mecánico. Los ventiladores de doble nivel de presión suelen estar equipados con trigger de flujo, que se caracterizan por una respuesta más rápida que los ventiladores basados en trigger de presión, precisando menos esfuerzo inspiratorio para iniciar la insuflación, siendo relevante sobre todo en pacientes con EPOC. Las características del trigger inspiratorio pueden variar mucho entre los diferentes modelos de ventilador pero también en un mismo ventilador dependiendo de una serie de circunstancias (tipo de circuito, válvula exhalatoria, fugas). El ciclado del ventilador, es decir, el paso de inspiración a espiración en la ventilación en soporte de presión es flujo dependiente y se produce cuando el flujo cae a un porcentaje determinado del flujo pico (generalmente un 25%).

\* **Flujo inspiratorio.** Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica descompensada se ventilan mejor con elevados flujos inspiratorios al contrario que los que padecen enfermedad neuromuscular. Los ventiladores que pueden modificar el tiempo en que se alcanza la presión prefijada (“rise time”) pueden ser de gran utilidad en estos casos. Debido a que el incrementar o disminuir este tiempo puede provocar intolerancia al paciente, lo ideal es que el ajuste se realice de forma individual atendiendo a la situación clínica del paciente, teniendo en cuenta de que la mayoría de pacientes agudos o crónicos agudizados se ventilarán con un elevado “rise time”.

\* **Frecuencia respiratoria de rescate.** Es importante la existencia de un ajuste de frecuencia respiratoria mínima en el ventilador no invasivo, por si el paciente en fallo respiratorio finalmente se agota. Igualmente, este ajuste es fundamental en los casos de utilización de medicación sedante.

\* **Compensación de fugas aéreas.** Las fugas aéreas durante la VMNI se producen en todos los pacientes. Generalmente se producen en la zona de contacto entre la interfaz y la piel del paciente, y aparecen con cualquier interfaz utilizada. Cuando se

realiza una fijación excesivamente fuerte de la interfaz a la cara del paciente, con el fin de minimizar las fugas, aumenta la aparición de ulceraciones cutáneas. Hay que tener en cuenta que las fugas no excesivas fácilmente pueden ser compensadas por el ventilador. La compensación de las fugas que realizan los ventiladores presumétricos es mejor que la de los volumétricos<sup>247</sup>.

\* **Batería.** Los pacientes que precisan VMNI en el ámbito hospitalario o extrahospitalario precisan ser movilizados durante la aplicación del soporte ventilatorio. La disponibilidad de ventiladores con baterías internas evita tener que suspender la terapia ventilatoria y disminuye, por tanto, los riesgos para el paciente. Existen modelos de ventilador con baterías externas que garantiza un aporte eléctrico prolongado.

\* **Sistema de monitorización y alarmas.** Los modelos actuales disponen de una selección amplia de alarmas para una correcta seguridad del paciente a diferencia de los primeros ventiladores de no invasiva. También disponen de sistema de monitorización de curvas de presión-flujo-volumen que permite un mejor control de la sincronía del paciente-ventilador, aunque no exista evidencia alguna sobre la eficacia de esta monitorización y su relación con el éxito de la ventilación.

Pese a que los ventiladores presumétricos son considerados como los mejores para aportar ventilación no invasiva con respecto a los ventiladores convencionales, no existe estudios clínicos en pacientes, que hayan demostrado mayor eficacia, en lo que se refiere a la evitación de la intubación endotraqueal o en el pronóstico con el uso de este tipo de ventiladores, ni en el paciente agudo ni en el crónico. La elección de un ventilador vendrá motivada por las características fisiopatológicas del paciente con insuficiencia respiratoria. Es decir, un paciente EPOC con exacerbación no muy grave, puede ser ventilado prácticamente con cualquier ventilador. En cambio, el paciente con fallo hipoxémico precisará un modelo con módulo de oxígeno. Según la Sociedad Británica del Tórax recomienda el uso de un único tipo de ventilador para la modalidad no invasiva, ya que supondría un mejor conocimiento del mismo por parte del personal sanitario<sup>248</sup>.

Para finalizar, podemos decir que en la aplicación de la VMNI existe una amplia variedad de ventiladores (convencionales o específicos de ventilación no invasiva) así como de modos ventilatorios. En general, la ventilación controlada por presión generalmente es más adecuada, por la posibilidad de compensación más eficaz de las fugas interfaz-paciente. Por otro lado, los modos ventilatorios espontáneos, como el soporte de presión y la PAV, probablemente, conlleven mejor confort que otros modos controlados. En cualquier caso, no existen actualmente estudios controlados y bien diseñados que hayan comparado ventiladores específicos de VMNI con ventiladores convencionales y, cada médico debería utilizar aquel que mejor conozca y disponga. Por todo esto, para realizar un uso adecuado de la VMNI, el clínico, debe ser conocedor de la técnica, su modo de utilización e indicación, así como de los aspectos relacionados con la seguridad y confort, por su relación estrecha con el éxito de la técnica<sup>225</sup>.

---

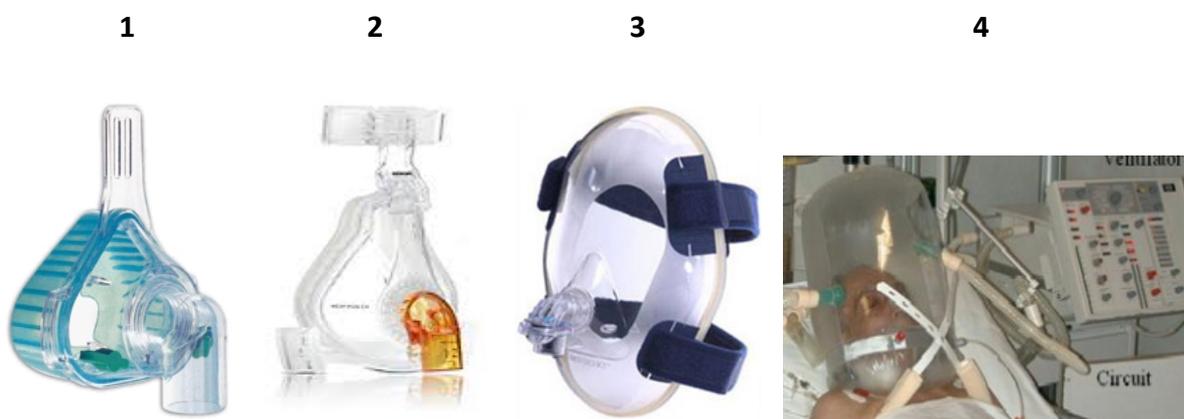
#### I.3.5. INTERFAZ VENTILADOR-PACIENTE EN VMNI

La diferencia entre la ventilación mecánica convencional y la VMNI con presión positiva estriba en que en esta última el gas es administrado a la vía aérea a través de una mascarilla u "otra interfaz" pero no a través de un dispositivo que invade la vía aérea (cánula de traqueostomía o tubo endotraqueal). La función de esta interfaz es conectar el ventilador con la superficie facial del paciente para optimizar la entrada, más o menos uniforme, de gas presurizado en la vía aérea, a la vez que intenta minimizar las pérdidas aéreas, con objeto de alcanzar niveles óptimos de adaptación y confort del paciente.

Los diferentes dispositivos utilizados como interfaz para aplicar VMNI precisan de un sistema de fijación, que den la estabilidad necesaria sobre la superficie facial del sujeto siendo otro punto clave para el éxito de la técnica, ya que de su buen manejo depende la adaptación del paciente y el volumen de fugas aéreas producido. En el mercado existe una gran variedad de sistemas de fijación, la mayoría de ellos son específicos para cada tipo de interfaz. El anclaje de los mismos se realiza como mínimo sobre dos

puntos en la interfaz siendo mayor la estabilidad de la fijación cuanto mayor es el número de anclajes.

Debido al desarrollo en el tratamiento del síndrome de apnea del sueño, existen múltiples interfaz diferentes, con una amplia variedad de diseños tamaños y materiales (Figura 3). Esto favorece la individualización, en la medida de lo posible, de la interfaz a utilizar. Sabiendo que una de las principales causas del fracaso de la técnica es la intolerancia a la interfaz<sup>249</sup>, la selección de ésta, teniendo en cuenta la anatomía facial así como el tipo de patología a tratar, es un aspecto de importancia en la aplicación de la VMNI. Se ha evidencia que hasta un 10-15% de los pacientes a los que se aplica VMNI se produce un fracaso de la técnica debido a problemas con la interfaz utilizada pese a la optimización de la misma<sup>250</sup>. Podemos concluir entonces que la elección de la interfaz a utilizar en cada paciente, conociendo tanto sus ventajas como inconvenientes, es otro punto clave en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria mediante VMNI.



**Figura 3. Dispositivos disponibles para VMNI en el paciente agudo. 1) Mascarilla nasal; 2) Mascarilla orofacial; 3) Mascarilla total face; 4) Helmet.**

Los diferentes tipos de interfaz que se utilizan de forma habitual en el paciente con insuficiencia respiratoria aguda, se pueden clasificar en:

#### I.3.5.1. MASCARILLAS NASALES

Ampliamente utilizada para la administración de VMNI, tanto en su modalidad CPAP como BiPAP, y sobre todo en los casos que requieren de asistencia respiratoria crónica. Se trata de dispositivos triangulares o con forma cónica de plástico transparente, provistos de una cámara de aire en su contorno que actúa de sistema de sellado durante su aplicación sobre la piel del enfermo<sup>250</sup>. Existen múltiples modelos y tamaños dada su gran demanda, fundamentalmente para el tratamiento de la apnea obstructiva del sueño. Debido a que la mascarilla nasal estándar ejerce una presión sobre el puente de la nariz para lograr un adecuado sellado aéreo, produce con frecuencia la irritación de la piel, enrojecimiento, y ocasionalmente, ulceraciones.

#### I.3.5.2. MASCARILLAS ORONASALES

Abarca tanto a la nariz como a la boca. Su uso principalmente es en situaciones de fracaso respiratorio agudo para optimizar la entrega del O<sub>2</sub>, ya que este tipo de pacientes respira, fundamentalmente, a través de la boca<sup>250</sup>. No obstante, puede utilizarse también en procesos crónicos puesto que las mejoras en el diseño de las mismas, que las hacen más confortables, la incorporación de sistemas de desanclaje rápidos así como válvulas antiapneia para prevenir el fenómeno de “rebreathing” en caso de fallo del ventilador, han aumentado su aceptación en dichas situaciones. Sus inconvenientes están relacionados con su tamaño y extensión, y son la dificultad para el habla, la comunicación, la ingesta y la expectoración. Puede ocurrir broncoaspiración y reinhalación de CO<sub>2</sub>, además de lesiones cutáneas por presión en los puntos de contacto en nariz y frente. Con el fin de subsanar estos inconvenientes, surge la mascarilla denominada “total face”, realizada en plástico transparente y que consta de un suave sello que se ajusta alrededor de todo el perímetro de la cara del paciente, minimizando las lesiones cutáneas desarrolladas por la mascarilla oronasal previamente descrita.

Aunque existen algunos ensayos aleatorizados y controlados que han comparado la mascarilla nasal frente a la orofacial en el tratamiento de diferentes formas de insuficiencia respiratoria, son de pequeño tamaño y se trata de estudios abiertos,

expuestos a múltiples sesgos. En cualquier caso, los resultados no muestran diferencias en cuanto a la mejoría de las variables fisiológicas respiratorias aunque sí en el confort de los pacientes<sup>251,252</sup>. Recientemente se han publicado varios ensayos controlados evaluando diferentes tipos de interfaz con resultados contradictorios. En un estudio realizado en voluntarios sanos, la máscara “total face” presenta algunas ventajas con respecto a la nasal y facial, provocando menos dolor y fugas pero mayor claustrofobia<sup>253</sup>. Sin embargo, en un ensayo controlado y aleatorizado, la máscara total face era más confortable que la facial pero con similar eficacia<sup>254</sup> mientras que en otros estudios la tolerancia fue similar<sup>255,256</sup>. En un ensayo realizado a 14 pacientes se compararon de forma aleatorizada y cruzada 4 dispositivos diferentes (una pieza bucal, una mascarilla total face, dos modelos diferentes de oronasal) sin evidenciar diferencias en los parámetros fisiológicos respiratorios<sup>257</sup>. Para finalizar, en un ensayo aleatorizado que compara mascarilla orofacial con nasal se concluye que la orofacial debe considerarse como la primera opción para VMNI, pero si ésta se prolonga se debe de considerar la posibilidad de cambiar a nasal para minimizar los efectos secundarios<sup>258</sup>.

---

#### 1.2.4.3. CASCO O “HELMET”

Consiste en un casco desarrollado en plástico transparente y provisto de diversos canales de trabajo a través de los cuales se pueden realizar técnicas diagnósticas tales como procedimientos endoscópicos e incluso nutrir al paciente. Su uso presenta importantes ventajas con respecto al resto de interfaz<sup>259</sup>. Debido a su diseño, es más confortable a la vez que permite la interacción del paciente con el entorno. Por otro lado, el sistema de fijación presenta un menor riesgo de producir lesiones cutáneas y por último, a diferencia del resto de interfaz, el casco puede ser aplicado obviando el contorno y la fisonomía del paciente así como las lesiones faciales del paciente, si las hubiera. Sin embargo, entre sus inconvenientes encontramos un mayor nivel de ruido que con otros tipos de interfaces<sup>260</sup> y, la menor efectividad, en comparación con la mascarilla orofacial, para mejorar la hipercapnia en el paciente EPOC agudizado<sup>261,262</sup>. Ambos inconvenientes se pueden minimizar, en primer lugar colocando un filtro e intercambiador de humedad en la entrada del circuito ventilatorio al Helmet, que

disminuye la percepción del ruido por parte del paciente y, en segundo lugar, evitando el uso de flujos aéreos bajos (< 30 litros/minuto) con el objetivo de disminuir la reinhalación de CO<sub>2</sub> que se almacena en el dispositivo.

En la actualidad, existen diferentes modelos y tamaños de Helmet<sup>263</sup>. Los utilizados en adultos precisan de un sistema de fijación mediante 2 correas que se colocan bajo las axilas. Aunque se ha utilizado para aportar ventilación mediante soporte de presión, generalmente ha utilizado en modo CPAP tanto en las unidades de cuidados intensivos como en otras unidades (hospitalarias y extrahospitalarias). Por ello, las diferentes patologías que pueden beneficiarse del uso de este dispositivo son el edema pulmonar cardiogénico<sup>264,265</sup>, la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica desarrollada durante el post-operatorio abdominal<sup>266,267</sup>, la neumonía adquirida en la comunidad grave<sup>268</sup> o los pacientes hematológicos con complicaciones respiratorias<sup>269</sup>.

Actualmente disponemos de múltiples sistemas para administrar VMNI al paciente con insuficiencia respiratoria aguda, con sus ventajas e inconvenientes. Según las recientes publicaciones sobre el uso de VMNI en el paciente agudo, se recomienda el uso de mascarilla orofacial en aquellos pacientes que reciben VMNI en modo soporte de presión (grado 2C, recomendación débil y donde nuevos estudios pueden modificar la recomendación), sin hacer referencia acerca del tipo de mascarillas a utilizar en caso de modo CPAP ni sobre el uso de mascarilla total face<sup>184</sup>.

---

### I.3.6. VENTAJAS Y COMPLICACIONES DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA

---

#### I.3.6.1. VENTAJAS DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA

La aplicación de la VMNI tiene una serie de ventajas respecto a la ventilación invasiva:

- Evita las complicaciones derivadas de la intubación traqueal y de la ventilación mecánica tales como broncoaspiración, dificultad para la intubación, lesiones laringotraqueales, barotrauma, deterioro hemodinámico y arritmias.
- Disminuye la incidencia de infección nosocomial al no interrumpir los mecanismos de defensa de la vía aérea, de modo que reduce la presencia de infecciones en la

vía aérea superior así como incidencia de neumonía nosocomial asociada a la ventilación mecánica. Esto ha sido demostrado tanto en estudios observacionales como en ensayos controlados y aleatorizados<sup>13</sup>.

- Anula las complicaciones relacionadas con la extubación como la disfonía, los traumatismos de garganta, la tos, la producción de esputo, la hemoptisis y la obstrucción de la vía aérea (disfunción de las cuerdas vocales, edema laríngeo y estenosis traqueal).
- Mejora el bienestar y autonomía del paciente ya que el paciente puede hablar o comer y, además, evita la necesidad de sedación profunda, al no producirse el disconfort asociado a la intubación.
- Es una alternativa más eficiente que la intubación endotraqueal ya que reduce tanto la estancia hospitalaria como los costes derivados de la misma<sup>270</sup>.

---

#### I.3.6.2. COMPLICACIONES DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA

Las complicaciones relacionadas con la VMNI suelen ser de menor gravedad en comparación con las derivadas de la VMI pero, no por ello dejan de ser importantes, ya que algunas de ellas pueden tener clara relación con el fracaso del soporte no invasivo<sup>249</sup>. Este tema fue objeto de estudio en las primeras revisiones sobre VMNI<sup>271</sup> y en un reciente artículo llevado a cabo por Peter Gay<sup>272</sup>. El porcentaje de pacientes con complicaciones relacionadas con la VMNI es muy variable, entre un 10% y un 50% de los pacientes van a desarrollar alguna complicación, incluyendo aquellas desarrolladas al fracasar la VMNI y recibir intubación endotraqueal<sup>14</sup>. Suelen estar asociadas con la interfaz y con la presión o flujo del aire administrado. Entre las complicaciones destacan:

- **Necrosis de la piel del puente nasal.** Ocurre en el 10% de los pacientes. Es la fase final de la lesión cutánea y suele precederla una fase de enrojecimiento, que en caso de no mejorar evoluciona hacia la ulceración y necrosis. Se debe a la presión mantenida de la mascarilla sobre esta región anatómica, relacionada con la tensión aplicada necesaria para minimizar las fugas aéreas. Se puede prevenir y/o tratar

colocando un apósito hidrocólicoide entre la piel y la mascarilla, cambiando el tipo de mascarilla o alternando entre dos tipos de mascarilla con diferentes puntos de presión.

- **Distensión gástrica.** Aparece entre el 30% y el 50% de los pacientes. Suele ser debido a la utilización de presiones elevadas o por deglución de aire. En general, no suele ser intolerable, aunque si la distensión es muy marcada se aconseja reducir la presión del ventilador e incluso colocar una sonda nasogástrica.

- **Irritación ocular, conjuntivitis.** La padecen entre el 15-30% de los pacientes. Se debe a una fuga aérea por los bordes superiores de la mascarilla que impacta sobre la conjuntiva del ojo y la irrita. Su tratamiento se basa en colirios y en el cambio a una mascarilla cuyo tamaño sea más adecuado al paciente.

- **Molestias nasales, senos paranasales u orofaríngeas.** Es muy frecuente, pudiendo afectar hasta al 75% de los pacientes cuando la VMNI se prolonga durante varios días, si se usan altos flujos ventilatorios y cuando la respiración tiene lugar a través de la cavidad bucal. Consecuencia de esto es la formación de secreciones muy espesas, sequedad de la vía aérea y aumento del trabajo respiratorio. Es aconsejable utilizar dispositivos de humidificación activa a los circuitos del sistema de VMNI, aunque la evidencia para su uso es muy escasa<sup>273</sup>.

- **Vómitos y aspiración de contenido gástrico.** Se trata de una complicación poco frecuente con < 5% de los casos, pero es una de las complicaciones más importantes y graves, y que tradicionalmente se ha relacionado con los pacientes ventilados con bajo nivel de conciencia. Su presencia implica el fracaso de la VMNI e indica la intubación del paciente. En una serie prospectiva reciente de 458 episodios de VMNI únicamente en dos casos fracasó la VMNI por vómitos<sup>274</sup>.

- **Inestabilidad hemodinámica.** Se ha descrito una disminución significativa de cerca de un 15% del gasto cardiaco que en algunos pacientes puede conducir a alteraciones hemodinámicas que, de algún modo, condiciona o van a condicionar intolerancia a la ventilación no invasiva.

- **Reinhalación de CO<sub>2</sub>.** Suele aparecer con respiradores que disponen de una tubuladura única como rama inspiratoria y espiratoria, con lo que existe reinhalación de parte del aire exhalado que contiene CO<sub>2</sub>. Si esto ocurre, se debe elevar la presión espiratoria por encima de 6 cm H<sub>2</sub>O o utilizar válvulas anti-rebreathing.

- **Intolerancia, claustrofobia.** Se trata de una complicación muy frecuente durante la VMNI, pudiendo afectar hasta a la mitad de los pacientes. Es la molestia o disconfort ocasionada por la mascarilla, arnés o secundaria al flujo de aire o a la presión. Esta complicación puede favorecer cierto grado de agitación o nerviosismo que, a veces, presenta el paciente con insuficiencia respiratoria. En la mayoría de pacientes es suficiente con la explicación y el apoyo por parte del personal sanitario así como con el reajuste de la mascarilla y/o parámetros ventilatorios pero, hasta en un 10% de los pacientes la reacción de malestar, claustrofobia, agitación e incapacidad para tolerar la mascarilla o la ventilación, hacen necesaria la administración de medicación sedante, el cambio de mascarilla o incluso la retirada de la VMNI.

Otro problema añadido que puede tener repercusión en la presencia de intolerancia es la aparición de delirio<sup>275</sup>, pudiendo afectar hasta un 37% de los pacientes bajo VMNI y su contribución al fracaso de la terapia.

- **Problemas en la interacción respirador-paciente.** Para que exista una correcta sincronización es preciso que el esfuerzo inspiratorio del paciente genere la inmediata asistencia por parte del ventilador, que la provisión de flujo sea la adecuada a la demanda del enfermo y que el cese del esfuerzo inspiratorio también cese la insuflación. Por tanto, se define asincronía paciente-respirador como una condición en la que existe la ausencia de acoplamiento entre los mecanismos neurales del paciente y las respiraciones mecánicas asistidas<sup>272</sup>. Cuando esto ocurre, se generan una serie de consecuencias deletéreas para la mecánica pulmonar y el intercambio gaseoso, ya que aparecerá taquipnea, esfuerzos inspiratorios inútiles/ineficaces, hiperinsuflación dinámica y generación de auto-PEEP. Todo eso conducirá a la fatiga de los músculos respiratorios, hipoventilación alveolar, desaturación y, finalmente, al fracaso de la VMNI.

Los factores que condicionan esta asincronía se relacionan con el paciente y/o con el ventilador-interfaz<sup>276</sup>. Aquellas dependientes del paciente son la disminución del impulso neuromuscular, el desacoplamiento entre el tiempo inspiratorio y espiratorio neural y el del ventilador, aumento de resistencia al flujo aéreo e hiperinflación dinámica. En cuanto al ventilador-interfaz, se debe tener en cuenta las fugas excesivas a través de la mascarilla, la velocidad de aumento de presión (rampa inspiratoria), presión inspiratoria elevada, ciclado y sensibilidad espiratoria. Cualquiera de estos factores puede producir asincronía de forma aislada o asociados entre ellos. No todos los ventiladores se comportan igual. De hecho, el uso de presión de soporte se asocia con menor frecuencia de asincronía. La respuesta dinámica diferente de cada ventilador, puede influir en la adaptación del enfermo a la máquina y en la efectividad de la ventilación y, por tanto, tener repercusión sobre la tolerancia y la incidencia de complicaciones (hiperinsuflación y auto-PEEP o inducción de fatiga muscular respiratoria). La prevalencia de asincronía en el paciente con insuficiencia respiratoria aguda ha sido recientemente estudiada. Vignaux y cols<sup>277</sup> estudian 60 pacientes con VMNI, encontrando asincronía en el 43% de ellos. En esta serie de pacientes, el autodisparo se presenta en el 13% de los pacientes, doble disparo en 15%, respiración inefectiva en 13%, ciclado prematuro en 12% y tardío en el 23%. En este trabajo los pacientes fueron ventilados mediante ventiladores convencionales, por lo que sus resultados no pueden extrapolarse a los ventiladores específicos para modo no invasivo.

En relación con la interfaz utilizada, la disincronía/asincronía paciente-ventilador es mayor con Helmet que con mascarilla, y mayor con las piezas bucales que con mascarillas nasales u orofaciales<sup>257,278</sup>.

- **Otras complicaciones.** Han sido descritas múltiples complicaciones relacionadas con la VMNI. Entre éstas destacar casos aislados de neumotórax, traqueomalacia o perforación esofágica<sup>279</sup>. Aunque la distensión gástrica por aerofagia es frecuente, no suele ser grave, habiendo una única publicación de síndrome compartimental abdominal con aumento de presión intraabdominal durante la VMNI

<sup>280</sup>

- **Retraso en la intubación endotraqueal en pacientes con fracaso de la terapia ventilatoria.** Aunque no se considera una complicación propiamente dicha, uno de los puntos que crea mayor polémica sobre el uso de la VMNI, es el momento de intubar al paciente cuando ésta no es exitosa. Los criterios no son tan firmes cuando la situación respiratoria mejora, al inicio y, el paciente se mantiene estable, pero precisando VMNI. Parece claro que, ante la falta de mejoría de la función respiratoria, el paciente debe ser intubado con rapidez, en las primeras horas de inicio del soporte no invasivo<sup>281</sup>. El momento, en el que la VMNI debe ser interrumpida y se debe intubar al paciente, ha de ser una decisión individualizada. Debe tenerse en cuenta la gravedad del fracaso respiratorio, la posibilidad de un destete de la VMI complicado, el riesgo de complicaciones infecciosas relacionadas con la VM, posibilidad de manejo no invasivo de secreciones respiratorias, etc<sup>24</sup>. Mantener de forma innecesaria a un paciente con fracaso respiratorio conectado a VMNI, retrasando la intubación y conexión a VM, puede ser perjudicial. La persistencia de una situación respiratoria comprometida, puede conducir al paciente a una situación extrema, que únicamente podría favorecer la aparición de disfunción orgánica más grave y, finalmente, la muerte del paciente.

---

### I.3.7. INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE LA VMNI

#### I.3.7.1 INDICACIONES DE LA VMNI

El marco de actuación del soporte respiratorio con VMNI no se limita únicamente al paciente crítico, se trata de un procedimiento válido en el ámbito de la hospitalización de agudos, al igual que en la terapia domiciliaria crónica o de mantenimiento. Sin embargo, en este caso nos centraremos en las indicaciones de la VMNI en el marco del paciente crítico con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica o crónica agudizada. El uso óptimo depende tanto de la adecuada selección de los candidatos subsidiarios de beneficiarse de esta terapia como de la experiencia del personal sanitario que la aplica. Existe una progresiva mentalización en la profesión médica relacionada con la eficacia de la VMNI, tanto en el marco del fracaso respiratorio agudo como en la insuficiencia respiratoria crónica agudizada, que se refleja en el empleo progresivo y cada vez más frecuente en diversas entidades clínicas. Sin embargo, pese a que la VMNI se ha

utilizado para casi cualquier causa de insuficiencia respiratoria aguda<sup>282,283</sup>, su eficacia se ha confirmado en el paciente con agudización grave de la EPOC, donde su uso supone una disminución en los costes, morbilidad, intubación endotraqueal y mortalidad hospitalaria, y en el paciente con edema agudo de pulmón cardiogénico donde, de forma casi unánime, se evidencia una disminución de la intubación endotraqueal. En el resto de entidades nosológicas condicionantes de insuficiencia respiratoria aguda, los trabajos publicados hasta la fecha, aportan conclusiones dispares que obligan a plantear con cautela la aplicación de VMNI en estas patologías, debido a que poseen un alto grado de heterogeneidad en lo referente a su diseño, así como un tamaño muestral reducido en numerosos estudios.

No obstante, en la práctica clínica habitual el empleo de VMNI se está perfilando como la primera medida de asistencia respiratoria en la mayor parte de los procesos responsables de fracaso respiratorio<sup>284</sup>.

Las indicaciones de VMNI se pueden agrupar en seis grandes síndromes etiológicos:

---

#### I.3.7.1.1. EPOC AGUDIZADA

No todos los pacientes que acuden al hospital con diagnóstico de EPOC exacerbado precisan tratamiento con VMNI. En un estudio, cerca del 46% de los EPOC presentan hipercapnia al consultar en el área de urgencias, pero sólo un 20% presentan acidosis. Un porcentaje elevado de ellos mejora con la terapia médica, de modo que sólo el 16% de los pacientes que acuden al área de urgencias precisan soporte ventilatorio<sup>285</sup>. En otro estudio realizado durante 10 años en un centro italiano, en 1.484 pacientes con insuficiencia respiratoria crónica agudizada de diferente etiología, la mayoría EPOC, el 5,5% de ellos fueron intubados con carácter urgente, el 70,9% mejoran sólo con terapia médica y el 23,6% persistían con acidosis respiratoria y fueron tratados con VMNI<sup>286</sup>.

Una de las primeras indicaciones para la terapia ventilatoria no invasiva es la aplicación en el paciente EPOC exacerbado con acidosis respiratoria persistente pese a tratamiento médico, con un porcentaje de fracasos (generalmente definido por la

necesidad de intubación endotraqueal) muy variable, entre el 7% y el 64%<sup>287,288</sup>. Existen múltiples estudios con un adecuado diseño (controlados y aleatorizados, algunos multicéntricos) que a posteriori han sido incluidos en varios metaanálisis<sup>289,290</sup> que han demostrado que la aplicación de VMNI en la EPOC con exacerbación grave mejora la sintomatología, el intercambio gaseoso, morbilidad, mortalidad y coste económico cuando se compara con el tratamiento convencional. Esto ha motivado un incremento del uso de VMNI en los últimos años que se acompaña de un descenso de la necesidad de intubación y mortalidad hospitalaria de estos pacientes<sup>291</sup>.

En las directrices sobre uso de VMNI en el paciente agudo, la aplicación en el paciente EPOC con exacerbación grave presenta un grado de recomendación 1A (recomendación fuerte con poca probabilidad de que futuros artículos vayan a modificar la indicación)<sup>184</sup>. En esta revisión, el uso de VMNI frente a terapia estándar disminuye de forma significativa el riesgo de intubación (riesgo relativo: 0,39, IC-95%: 0,28-0,54) y la mortalidad hospitalaria (riesgo relativo 0,52, IC-95%: 0,36-0,76).

De todas maneras algunas puntualizaciones pueden realizarse sobre el tratamiento del EPOC con VMNI. No todos los pacientes con exacerbación aguda del EPOC se benefician de la terapia ventilatoria no invasiva. En tres ensayos aleatorizados<sup>292-294</sup> realizados en este tipo de pacientes con exacerbación no grave, con pH dentro de límites normales, su uso no mejora la tasa de intubación endotraqueal ni la mortalidad con respecto a tratamiento con oxigenoterapia convencional.

Otra cuestión controvertida es la eficacia de esta técnica aplicada en planta convencional en lugar de en áreas más especializadas. En este sentido, Plant y cols<sup>295</sup> realiza un ensayo controlado y multicéntrico, aleatorizándose 238 pacientes EPOC, con exacerbación ligera-moderada, tratados en planta convencional con VMNI u oxigenoterapia convencional. El porcentaje de pacientes intubados fue del 15,3% y 27,1% respectivamente ( $p < 0,02$ ), y la mortalidad 10,2% y 20,3% ( $p = 0,05$ ). El análisis de subgrupos reveló que la mejoría en el pronóstico con VMNI se consiguió en el grupo de pacientes con  $pH > 7,30$  mientras que el fracaso y la mortalidad no difieren en los que presentaban un  $pH$  inicial  $< 7,30$ . Estos datos podrían sugerir que aunque una proporción importante de pacientes con exacerbación aguda de EPOC podrían ser

ventilados en plantas convencionales, aquellos más grave, con acidosis respiratoria severa, deberían de ser manejados en la unidad de cuidados intensivos o en salas de intermedios bajo un nivel de monitorización y cuidados de enfermería más elevado. En cambio, otro ensayo aleatorizado, con diseño doble ciego controlado con placebo (mediante una falsa VMNI) llevado a cabo en planta de hospitalización con 75 pacientes con exacerbación de EPOC, la aplicación de BiPAP disminuye el número de pacientes que cumplían criterios preestablecidos para intubación endotraqueal, beneficiándose sobre todos los pacientes con pH entre 7,26 y 7,30<sup>296</sup>.

Es relevante la comparación entre pacientes EPOC con exacerbación grave tratados con VMNI y VMI. Se han publicado algunos estudios, dos ensayos aleatorizados y otro casos-control<sup>288,297,298</sup>, comparando VMNI frente a ventilación convencional invasiva en pacientes con EPOC exacerbado cuando fracasa el tratamiento médico estándar. Conti y cols<sup>297</sup>, en un estudio aleatorizado, compara VMNI frente a VMI, en pacientes con un pH medio de 7,20 en ambos grupos. En el grupo de tratamiento con soporte no invasivo el porcentaje de fracasos fue del 52%. A pesar de no obtener resultados diferentes entre ambos grupos en cuanto a mortalidad, duración de la ventilación mecánica y estancia en UCI, se objetivó a una disminución significativa de sepsis y shock séptico, disminución de reingresos hospitalarios y menor necesidad de oxigenoterapia domiciliaria en el seguimiento a los 12 meses en el grupo no invasivo. En el segundo estudio aleatorizado<sup>298</sup>, la aplicación de VMNI, disminuye el tiempo de soporte ventilatorio, así como el tiempo de estancia y complicaciones, sin afectar a la mortalidad de los pacientes. Por último, en el estudio casos control de pacientes EPOC, con pH arterial medio de 7,18, con exacerbación aguda o neumonía adquirida en la comunidad<sup>288</sup>, la tasa de intubación de los pacientes tratados inicialmente con VMNI fue del 62%. Los pacientes con VMNI presentaron una disminución significativa de las complicaciones, aunque sin repercusión en la mortalidad.

Las conclusiones de estos estudios, de pacientes EPOC con exacerbación grave, muestra una probabilidad de éxito de la terapia no invasiva mucho menor, y aunque se puede intentar inicialmente la VMNI, ante la no mejoría se debe de actuar sobre al paciente sin retrasar de forma excesiva la intubación.

Los diferentes factores de riesgo asociados al fracaso de la terapia ventilatoria no invasiva, en pacientes con EPOC, han sido analizados en diversos estudios<sup>287</sup>. Mediante análisis univariante y, a veces, con resultados contradictorios, los factores relacionados con el fracaso de la VMNI han sido nivel de gravedad elevado medido mediante índice APACHE II, gravedad de la acidosis respiratoria, menor capacidad vital forzada o volumen espiratorio forzado en 1 segundo, índice de masa corporal disminuido, presencia fugas importantes, no mejoría de los parámetros respiratorios (pH, PCO<sub>2</sub> arterial y frecuencia respiratoria) durante la terapia, intolerancia a la VMNI y alteración del estado de conciencia. En un estudio multicéntrico italiano de 1.033 pacientes ingresados por exacerbación aguda y tratados con VMNI, las variables predictoras para fracaso fueron la severidad de la enfermedad (según índice APACHE II), la afectación neurológica al inicio de la terapia (medida mediante la escala de coma de Glasgow), la severidad de la acidosis respiratoria y su repercusión en el pH arterial, y la frecuencia respiratoria<sup>299</sup>. En otro estudio prospectivo en pacientes con EPOC agudizado (208 episodios) los factores predictores de fracaso obtenido mediante un análisis multivariante fueron la severidad de la enfermedad (según índice APACHE II), el pH arterial a la hora de terapia ventilatoria junto al porcentaje de cambio con respecto al basal que se produce en la PaCO<sub>2</sub> y el pH a la hora de iniciada la VMNI<sup>300</sup>.

A pesar de la terapia con VMNI, la tasa de intubación del paciente EPOC con exacerbación aguda continua siendo elevada. Con el objetivo de reducir dicha tasa, la utilización de terapias adyuvantes en estos pacientes intenta mejorar la eficacia del soporte no invasivo. Así, la ventilación con Heliox (mezcla de oxígeno y helio) en lugar de aire-oxígeno ofrece la ventaja de crear una menor resistencia de la vía aérea al flujo aéreo. Estudios preliminares en VMNI demuestran que dicha terapia reduce la disnea, incrementa el tiempo espiratorio, mejora la eliminación de PaCO<sub>2</sub> y el trabajo respiratorio<sup>301</sup>. Se ha publicado un ensayo multicéntrico reciente que compara el uso de la terapia con helio-oxígeno frente a aire-oxígeno en pacientes ingresados en UCI con exacerbación aguda de EPOC que precisan soporte ventilatorio no invasivo. Aunque la intubación endotraqueal fue menos frecuente en el grupo intervención (13,5% frente a 20,3%) con una menor estancia en UCI (5,1 ± 4 frente a 6,2 ± 5,6 días)

en ningún caso se alcanza la significación estadística. En cambio, ocurre lo contrario con la estancia, donde si existen diferencias estadísticamente significativas ( $13 \pm 6$  frente a  $19 \pm 12$  días). La mortalidad hospitalaria fue del 15% en el grupo intervención y 11% en el grupo control. Los costes finales por paciente eran significativamente mayores en los pertenecientes al grupo aire-oxígeno, aunque analizando únicamente el coste de los gases, éste es mayor para el grupo helio-oxígeno. Según los autores, mientras se realizan otros ensayos para dilucidar si existen subgrupos de pacientes en los que la terapia pueda mejorar la incidencia de intubación y la mortalidad, el hecho de que el uso de ésta sea coste efectiva puede indicar su uso en los pacientes EPOC con necesidad de VMNI<sup>302</sup>. Pese a estas conclusiones, las recientes revisiones<sup>184</sup> no recomiendan el uso rutinario de heliox junto a VMNI en el tratamiento del paciente EPOC con exacerbación aguda (grado de recomendación 2C, recomendación débil con posibilidad de que nuevos estudios pueden modificar la recomendación). Actualmente, la influencia de la VMNI sobre el pronóstico del paciente con EPOC exacerbado está ampliamente aceptada, aunque muchos pacientes van a presentar intolerancia o rechazo de la técnica ventilatoria. Los esfuerzos dirigidos a reforzar la actitud de los pacientes con EPOC, en situación de estabilidad, tienen el objetivo de conseguir una mejor adherencia al tratamiento en las exacerbaciones. En este sentido, la demostración de ejemplos prácticos y visuales de la técnica no invasiva favorece la actitud de los pacientes para aceptar la VMNI ante una agudización de su enfermedad<sup>303</sup>.

---

#### I.3.7.1.2. EDEMA AGUDO DE PULMÓN CARDIOGÉNICO (EAPC)

Durante los últimos años, se han publicado numerosos estudios controlados y aleatorizados, que en un primer momento compararon CPAP frente a oxigenoterapia convencional y posteriormente, CPAP frente a ventilación con doble nivel de presión (BiPAP) para tratamiento del EAPC consiguiendo una disminución de la morbimortalidad de estos pacientes. Con respecto al modo CPAP, el modo BiPAP es capaz de mejorar el funcionamiento de los músculos respiratorios de forma más eficiente así como prevenir mejor el fracaso ventilatorio, la hipoventilación alveolar y la hipercapnia.

Inicialmente, todos los estudios realizados apuntaban a que el uso de VMNI (BiPAP y CPAP) disminuía la necesidad de intubación pero, sin conseguir repercusión sobre la mortalidad hospitalaria. Dichos estudios se incluyeron en múltiples revisiones sistemáticas y metaanálisis<sup>220,304-307</sup> en los que se llegaba a la conclusión de que: el uso de cualquier modo de ventilación mecánica no invasiva (CPAP ó BiPAP) mejora el pronóstico del paciente en edema agudo de pulmón cardiogénico, tanto por una disminución de morbilidad como de mortalidad, aunque ésta última no se consigue demostrar en todos los metaanálisis. Además, otro dato obtenido fue que pese a las ventajas teóricas del uso de doble nivel de presión, no se demuestran diferencias en el pronóstico entre ambos modos de ventilación no invasiva (CPAP, BiPAP).

Recientemente se ha publicado un ensayo que ha puesto en duda la utilidad de esta terapia ventilatoria, a pesar de la evidencia a favor del uso de ésta, en el tratamiento del EAPc<sup>308</sup>. Se trata de un ensayo controlado, abierto y aleatorizado, en el que participan 26 servicios de urgencias del Reino Unido, que incluye a 1.069 pacientes adultos con EAPc. Éstos fueron asignados a recibir tratamiento estándar con oxigenoterapia, o VMNI con CPAP ó BIPAP. Aquellos que recibieron VMNI tuvieron una mejoría inicial más rápida, durante la primera hora, en lo referente a disnea, acidosis, taquicardia e hipercapnia. Sin embargo, no se evidenciaron diferencias significativas ni en la necesidad de intubación ni en la mortalidad hospitalaria. Tampoco se encontraron diferencias en función del sexo, edad, gravedad del edema pulmonar, presencia de infarto agudo de miocardio o historia previa de insuficiencia cardiaca. En este ensayo clínico, la principal limitación, es que en la eficacia de la VMNI puede influir de forma decisiva la experiencia en la técnica, el tipo de respirador y de mascarilla utilizados. Los autores afirman que aunque la mayoría de los centros tenían experiencia previa, que se llevó a cabo un programa de entrenamiento en todos los hospitales y que el material empleado tenía características similares, estos factores deberían haberse controlado en el análisis de resultados. En definitiva, en este estudio que cuenta con más pacientes que en todos los estudios anteriores juntos, contradice los resultados de metaanálisis previos y no muestra ninguna ventaja relevante de la VMNI en el tratamiento del EAPc.

Hasta ahora, muchos autores siguen recomendando el uso de VMNI en el tratamiento del EAPc<sup>309</sup> y, en las directrices sobre el uso de VMNI en el paciente agudo<sup>184</sup>, la recomendación para el uso de CPAP/VMNI en el paciente con edema agudo de pulmón cardiogénico, que no presente shock o síndrome coronario agudo que requiera revascularización urgente, es 1A .

Posterior a la publicación de estas directrices, se ha publicado un metaanálisis<sup>310</sup> que demuestra que, tanto la aplicación de CPAP como BiPAP, frente a terapia estándar, disminuye de forma significativa la intubación endotraqueal, aunque sólo CPAP disminuye la mortalidad de los pacientes. Se realiza una comparación indirecta ajustada mediante el cual se demuestra que el uso de BiPAP también disminuye la mortalidad comparada con terapia estándar.

En relación con el tratamiento del EAPc con VMNI, es posible la asociación del uso de dicha terapia ventilatoria con un incremento del síndrome coronario agudo en estos pacientes. En 1998, se publica un ensayo sobre la relación existente entre el tratamiento de EAPc con VMNI y la presencia de síndrome coronario agudo<sup>311</sup>. Se analizaron 40 pacientes con EAPc y se compara el uso de BiPAP junto a dinitratos de isosorbide a dosis bajas frente a dinitrato de isosorbide a dosis altas. Tuvo que ser suspendido al evidenciar una incidencia de infarto agudo de miocardio en las primeras 24 horas de estancia hospitalaria del 55% en el grupo de VMNI más tratamiento médico y del 10% en el grupo de tratamiento médico. El resultado final combinado medido como muerte, intubación o infarto en las primeras 24 horas, fue del 85% en el grupo VMNI y en el 25% en el de tratamiento médico.

También se ha analizado en estudios observacionales la relación entre la etiología coronaria del edema agudo de pulmón y la efectividad de la VMNI. Rustherholtz y cols<sup>312</sup>, analizan el efecto de la VMNI en 26 pacientes con edema agudo de pulmón cardiogénico. La VMNI fracasó en un 80% de los pacientes con infarto agudo de miocardio mientras que en los que tenían otra etiología fue de 9,5%. Además, todos los pacientes con fracaso e infarto murieron finalmente. Sin embargo, estos hallazgos iniciales no se confirmaron con los nuevos estudios bien diseñados<sup>313,314</sup>, ni en metaanálisis<sup>315</sup>, concluyendo que la utilización de VMNI no es peligrosa y no supone un

riesgo en el paciente que presenta edema pulmonar cardiogénico. En un metaanálisis, Agarwal y cols<sup>316</sup>, evalúan la terapia con VMNI con soporte de presión frente a modo CPAP en el tratamiento del EAPc y encuentran que la odds ratio para el desarrollo de infarto agudo de miocardio era de 0,8 (intervalo de confianza 95%: 0,36-1,76) pero que en los estudios donde el soporte de presión se había realizado mediante un protocolo de utilización de presión fija en lugar de variar los niveles de presiones en función de las circunstancias del paciente, era de 5,06 (intervalo confianza al 95% 1,66 a 15,44). Los autores afirman que la utilización de VMNI mediante soporte de presión es tan segura como la CPAP en el tratamiento de los pacientes con EAPc si se utilizan protocolos, donde los niveles de presiones utilizados varían dependiendo de las características y evolución de los parámetros respiratorios y analíticos.

La mortalidad hospitalaria y los factores de riesgo para el fracaso de la VMNI también han sido analizados<sup>317,318</sup>. Entre las variables que en análisis multivariante se relaciona con el fracaso están las complicaciones derivadas de VMNI, la mayor gravedad al ingreso o durante la evolución, el nivel de PaCO<sub>2</sub> y PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> al ingreso y la evolución de la frecuencia respiratoria a la hora de iniciada la terapia, así como la procedencia de planta de hospitalización en lugar de urgencias y la presencia de síndrome coronario agudo como desencadenante de edema agudo de pulmón. Las variables asociadas con mortalidad hospitalaria fueron edad avanzada, presión arterial normal-baja, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> baja, hipocapnia y anemia<sup>318</sup>. Otros factores implicados en una peor evolución fueron la presencia de orden de no intubación y el fracaso de la técnica ventilatoria<sup>317</sup>.

El edema agudo de pulmón cardiogénico supone una urgencia médica, que puede tratarse mediante soporte no invasivo tanto en el medio hospitalario (en UCI o en Urgencias) como en el extrahospitalario. En el medio extrahospitalario se han publicado recientemente dos ensayos controlados y aleatorizados. En un estudio multicéntrico<sup>319</sup>, la aplicación de CPAP mejoraba el resultado de los pacientes, valorado mediante un resultado compuesto de muerte, presencia de criterios de intubación y criterios clínicos. Sin embargo, en otro estudio<sup>320</sup>, la CPAP extrahospitalaria no mostró ninguna ventaja con respecto al tratamiento convencional.

Con respecto al uso en el área de urgencias, se han realizado múltiples estudios, recogidos en un metaanálisis<sup>306</sup>, en el que se demuestra reducción en la intubación y en la mortalidad en los pacientes con soporte no invasivo comparado con la terapia convencional. Posterior a este metaanálisis, se han publicado otros trabajos que versan sobre el mismo tema. Así, Ferrari y cols<sup>321</sup>, en un estudio multicéntrico, no evidencia ventaja alguna en el uso de CPAP en pacientes con edema pulmonar cardiogénico tratados en el área de urgencias de tres hospitales italianos. Nourira y cols<sup>322</sup>, en un ensayo multicéntrico aleatorizado en cuatro unidades de emergencias, comparó CPAP frente a soporte de presión en el tratamiento del EAPc. En este estudio, aunque existió una tendencia a presentar menor tasa de intubación y de mortalidad en el grupo de VMNI con soporte de presión, las diferencias no alcanzaron significación estadística. Sin embargo, la resolución de los síntomas fue significativamente más rápida con VMNI que con modo CPAP. Debido a ello, L'Her y cols<sup>323</sup>, en una editorial recomienda el uso de CPAP o VMNI dependiendo del lugar donde se atiende al paciente, de la experiencia del equipo médico en el uso de estos dispositivos y de los equipos disponibles. Para este autor, la precocidad en la resolución de los síntomas respiratorios es un objetivo importante a la hora de evaluar el modo ventilatorio a elegir, y recomienda el uso de VMNI mediante soporte de presión si el paciente recibe tratamiento en UCI y CPAP en el área de urgencias.

Como se ha visto, los resultados son a veces contradictorios, y pese a ello, la evidencia ha motivado la inclusión de dicha modalidad terapéutica como soporte ventilatorio, con diferente grado de recomendación, en las distintas directrices del tratamiento del fallo respiratorio agudo cardiogénico<sup>324</sup>.

---

#### I.3.7.1 3. INSUFICIENCIA RESPIRATORIA HIPOXÉMICA

Tradicionalmente en el paciente con fracaso respiratorio hipoxémico, la aplicación de VMNI ha sido considerada como una medida de soporte subóptima, y también con resultados contradictorios, aunque en algunos estudios y en grupos seleccionados de pacientes se han comunicado beneficio clínico. Wysocki y cols<sup>325</sup>, estudia 40 pacientes con IRA, no relacionada con EPOC, a los que aleatoriza a VMNI o tratamiento

convencional. La necesidad de intubación y la mortalidad hospitalaria no difirió en ambos grupos de estudio, excepto en el subgrupo de pacientes que en el momento de la aleatorización presentaban PaCO<sub>2</sub> elevada. Antonelli y cols<sup>14</sup>, en un ensayo aleatorizado, compara VMNI frente a ventilación invasiva en un grupo muy heterogéneo de pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica, demostrando una reducción en las complicaciones y estancia en los pacientes con VMNI y una tendencia a disminuir la mortalidad en estos pacientes. Honrubia y cols<sup>326</sup>, en un estudio similar al anterior, que incluye a pacientes con exacerbación de EPOC, estudia 64 pacientes con diferentes etiologías de IRA aleatorizados a VMNI o ventilación convencional invasiva, encontrando una tendencia a una menor mortalidad y complicaciones en pacientes con VMNI. Asimismo, en un estudio aleatorizado multicéntrico, Ferrer y cols<sup>213</sup>, demuestra que la aplicación de VMNI en comparación con oxigenoterapia convencional disminuye las complicaciones y la mortalidad hospitalaria. Pero no todos los trabajos han presentado resultados beneficiosos. En un ensayo aleatorizado, que compara CPAP frente a oxigenoterapia convencional en pacientes con IRA hipoxémica, la aplicación de CPAP no mejora la tasa de intubación ni la mortalidad de los pacientes<sup>216</sup>.

Cuando se analizan estos trabajos se observa que la población estudiada es muy heterogénea, donde se mezcla pacientes con neumonía, SDRA, edema agudo de pulmón cardiogénico, atelectasias, etc. y la posibilidad de éxito o fracaso de la VMNI puede ser muy variable en estos pacientes. Se publicó un metaanálisis<sup>283</sup>, que incluyó 8 ensayos controlados y aleatorizados, sobre el uso de VMNI con respecto a terapia estándar en pacientes con IRA hipoxémica, excluyendo a los pacientes con edema agudo de pulmón cardiogénico y exacerbaciones de EPOC. Las conclusiones eran que, el uso de VMNI, podría suponer un beneficio en el paciente al disminuir la intubación, reduciendo la estancia y la mortalidad en UCI, sin efecto sobre la mortalidad hospitalaria, observándose una amplia variabilidad en los estudios debido a la diferente población estudiada. Por este motivo, para obtener mejores conclusiones son adecuados aquellos trabajos donde los pacientes incluidos presenten el mismo diagnóstico. Confalonieri y cols<sup>327</sup>, publican un ensayo controlado y aleatorizado,

multicéntrico, en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, donde la VMNI consigue reducir la necesidad de intubación y la estancia en UCI, pero no la mortalidad ni la estancia hospitalaria. En cambio, en el subgrupo de pacientes con diagnóstico de EPOC la reducción de mortalidad a los 2 meses alcanza la significación estadística. La utilidad de la VMNI en el paciente con neumonía grave es discutida, con un alto porcentaje de fracasos aunque en centros experimentados se consigue la evitación de la intubación en más del 50% de los casos<sup>328</sup>. Los factores de riesgo para fracaso de la VMNI<sup>328,329</sup> en el paciente con neumonía adquirida en la comunidad grave, están relacionados con la gravedad del paciente, el empeoramiento del infiltrado radiográfico en las primeras 24 horas de evolución y con los valores de los parámetros fisiológicos (frecuencia cardiaca, bicarbonato sérico y  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) a la hora de iniciada la VMNI.

Existen escasos estudios bien diseñados sobre la utilidad y seguridad de VMNI en la forma más grave del fallo respiratorio, el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Un estudio observacional multicéntrico de pacientes con SDRA tratados con VMNI muestra que, en un porcentaje elevado, se puede evitar la intubación endotraqueal<sup>330</sup>. Dos metaanálisis sobre VMNI y SDRA han sido publicados, uno con los casos de SDRA que se han incluido en los ensayos aleatorizados de pacientes con hipoxemia<sup>331</sup> y otro que además incluyen estudios no controlados<sup>332</sup>. En el segundo, el porcentaje de intubación de los pacientes tratados con VMNI se acerca al 50%. Recientemente, Luo y cols<sup>333</sup>, publica un metaanálisis que sintetiza los resultados de 6 estudios clínicos aleatorizados, incluyendo los pacientes con SDRA, que estaban incluidos, con diferentes etiologías de fracaso respiratorio agudo hipoxémico, incluyendo un total de 227 pacientes con lesión pulmonar aguda o SDRA. Los resultados muestran que la tasa de intubación es menor en los pacientes tratados con VMNI, sin encontrar diferencias significativas en la mortalidad tanto en UCI como hospitalaria. Concluye que, el uso precoz de la VMNI, puede disminuir la tasa de intubación endotraqueal en pacientes con LPA/SDRA, sin encontrar diferencias en la mortalidad.

Por otro lado, el SDRA forma parte del síndrome de disfunción orgánica múltiple, y por tanto, la asociación con fracaso de otros órganos, sobre todo el hemodinámico, hace que el fracaso de la VMNI sea muy frecuente, que en algunos casos llega al 100% de los pacientes<sup>334</sup>. Por todo ello, las actuales directrices sobre uso de VMNI, consideran que el soporte ventilatorio no invasivo en el SDRA/lesión pulmonar aguda no está recomendado<sup>184</sup>, con un nivel de evidencia 1C (nivel de evidencia fuerte pero nuevos estudios pueden modificar esta recomendación).

Los pacientes que sufren un traumatismo torácico son un grupo de pacientes, en los que el fracaso respiratorio agudo hipoxémico, es frecuente. Varios ensayos controlados y aleatorizados han sido publicados evaluando la eficacia de la VNI frente a la oxigenoterapia convencional para evitar la intubación. Estos ensayos han sido recopilados y sintetizados en varios metaanálisis, el último publicado en 2014, concluyendo que la aplicación de la VNI para este tipo de pacientes con trauma torácico e insuficiencia respiratoria puede disminuir la tasa de intubación, complicaciones y estancia en UCI.

Como en otras situaciones, el análisis de los factores de riesgo relacionados con el fracaso de la VMNI en pacientes con IRA hipoxémica ha sido evaluado, aunque existen pocos estudios acerca del tema. En un estudio multicéntrico, Antonelli y cols<sup>249</sup>, analizan 354 pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica de etiología diversa. Los factores independientes para fracaso de la VMNI fueron la presencia de SDRA o neumonía, mayor gravedad al inicio de la VMNI y una  $PaO_2/FiO_2$  igual o menor a 146 a la hora de iniciada la VMNI.

Deben hacerse algunas consideraciones sobre el uso de VMNI en el paciente con IRA hipoxémica “de novo” en comparación con el paciente con insuficiencia respiratoria crónica agudizada. En una amplia serie prospectiva de pacientes en ventilación mecánica en el que participan 70 UCIs francesas, se demuestra que el fracaso de la ventilación no invasiva seguida de intubación endotraqueal en aquellos pacientes que presentaban IRA “de novo” condicionaba un incremento de la probabilidad de muerte<sup>335</sup>. Sin tratarse de una explicación definitiva, se hipotetiza sobre si el uso inadecuado de la VMNI en paciente en el que no está indicada o bien la prolongación

excesiva en un paciente que no mejora de forma significativa puede suponer un riesgo para un desenlace funesto.

En la actualidad, en el marco de una pandemia por infección vírica respiratoria, el uso de VMNI en los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda es objeto de discusión y polémica<sup>336</sup>. La posibilidad de contaminación del personal sanitario y de otros pacientes debido a los aerosoles infectados expulsados a través de los ventiladores hace que algunos organismos contraindiquen el uso de VMNI en casos de pandemias<sup>337</sup>. En el caso de Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) inicialmente se observó diseminación de la enfermedad entre sanitarios cuando los pacientes recibieron VMNI, aunque posteriormente se observó que la posibilidad de infección en el personal sanitario era mayor con ventilación invasiva que con no invasiva<sup>338</sup>, y que se debía dotar a los sanitarios encargados de esos pacientes de las medidas de protección adecuadas. Una polémica similar se ha producido durante la más reciente pandemia debida al virus de la gripe A (H1N1). La directrices iniciales del plan de contingencia de la Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias fue la no recomendación del uso de VMNI en pacientes con fallo respiratorio salvo en casos aislados. Cerca del 30% de estos pacientes, en situación de gravedad, fueron manejados inicialmente con VMNI, observándose un alto porcentaje de fracaso (75%)<sup>339</sup>. Entre los pacientes que fracasó la VMNI la mortalidad fue del 38%, asociándose el retraso en la intubación a un mayor riesgo de muerte. Recientemente se ha publicado el registro nacional español de neumonía viral H1N1 tratados con VMNI<sup>340</sup>, donde este tipo de soporte ventilatorio se realizó en el 25,8% de los pacientes con un fracaso del 60%. Para concluir, la VMNI no debe ser considerada una técnica de elección para tratar a los pacientes con esta entidad y fracaso respiratorio agudo grave, pero si es posible su uso en centros con gran experiencia en la técnica.

---

#### I.3.7.1.4. FRACASO RESPIRATORIO EN EL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO

El aumento de las complicaciones infecciosas relacionadas con el empleo de la VMI apoya el hecho de que los pacientes que reciben drogas inmunosupresoras o padecen otras formas de inmunosupresión, los que presentan enfermedad maligna

hematológica, neutropenia de cualquier causa y los que reciben trasplante de órganos sean candidatos para considerar el uso de VMNI. Aquellos pacientes que sufren cualquier forma de cáncer están muy predispuestos a la patología respiratoria, presentando con mucha frecuencia fatiga muscular, infiltrados pulmonares de diversas etiologías y disminución de la reserva orgánica, lo que los hace muy vulnerables al desarrollo de insuficiencia respiratoria aguda. Los estudios publicados relacionando la VMNI con el paciente inmunodeprimido se pueden agrupar en dos tipos: los que se han realizado en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia adquirida en humanos (VIH), y los realizados en otros tipos de inmunosupresión. En los casos de infección por VIH, la VMNI en pacientes con neumonía por *Pneumocystis jirovecii* evita la intubación en alrededor del 70% de los pacientes<sup>341,342</sup>. También se ha evaluado la efectividad de VMNI en el paciente VIH + y VIH- y neumonía por *Peumocystis jirovecii*. La frecuencia de fracasos de VMNI fue mayor en los pacientes con VIH- que VIH+, 71 y 13%, respectivamente<sup>343</sup>. En otros tipos de pacientes con inmunosupresión, se han publicado dos ensayos controlados y aleatorizados. En el primero<sup>344</sup>, se analizan 40 pacientes con trasplante de órgano sólido, mostrando que la VMNI disminuye la necesidad de intubación endotraqueal con respecto a oxigenoterapia convencional (20% frente al 70%), las complicaciones fatales (20% frente al 50%), la estancia en UCI en los supervivientes ( $7 \pm 5$  frente a  $10 \pm 6$  días) y con una tendencia no significativa a disminuir la mortalidad hospitalaria (35% frente a 55%). Por su parte, Hilbert y cols<sup>345</sup>, publica un estudio en el que participan 52 pacientes con diferentes tipos de inmunodepresión que presentan insuficiencia respiratoria aguda de diferentes etiologías. La aplicación de la VMNI, en un protocolo de uso del soporte ventilatorio de forma discontinua y realizada de forma precoz, consigue disminuir la frecuencia de intubación (46% frente a 77%), las complicaciones (50% frente a 81%) y la mortalidad hospitalaria (50% frente a 81%). En un análisis de subgrupos, los pacientes que más se benefician de dicha terapia son aquellos que padecen cáncer hematológico y neutropenia.

Tras estos dos estudios aleatorizados, las directrices actuales<sup>184</sup> otorgan grado de recomendación 2B para el uso de VMNI en el paciente inmunodeprimido e

insuficiencia respiratoria aguda (recomendación débil y posibilidad de que nuevos estudios modifiquen esta recomendación).

Durante años, los pacientes afectados de cualquier tipo de cáncer, no han sido candidatos a ingresar en UCI, debido fundamentalmente al no considerar de utilidad la intubación endotraqueal y ventilación mecánica por la elevada mortalidad que presentaban. En los últimos años se ha ido produciendo un cambio en este sentido, al evidenciar un incremento en la supervivencia de los pacientes, incluso cuando se aplica ventilación mecánica invasiva. Más allá de los ensayos controlados y aleatorizados, múltiples series de casos no controlados han sido publicados sobre el uso de VMNI en el paciente con cáncer, sintetizados en un reveladora revisión<sup>346</sup>. En los estudios observacionales que incluyen series de casos con pacientes con cáncer, en algunos estudios incluyendo cáncer de órgano sólido y hematológico, y en otros exclusivamente pacientes hematológicos, la proporción de pacientes tratados con VMNI es variable, entre el 4% y el 39%, evitándose la intubación entre un tercio y la mitad de ellos. Sin embargo, los resultados de los estudio muestran resultados controvertidos. En un estudio retrospectivo reciente de una cohorte de 137 pacientes hematológicos ingresados en UCI por insuficiencia respiratoria aguda, durante las primeras 24 horas de estancia en UCI, 24 pacientes reciben VMNI, 67 intubación y ventilación invasiva y 46 oxigenoterapia simple. La mortalidad hospitalaria de los 3 grupos fue del 75%, 80%, y 47%, respectivamente. La elevada mortalidad en los pacientes con VMNI es debida a la alta tasa de fracaso de la misma (75%). Mediante análisis multivariante, el soporte ventilatorio inicial no mostró ser un predictor independiente de mortalidad<sup>347</sup>. Gristina y cols<sup>348</sup> en un estudio prospectivo multicéntrico italiano incluye a 1.302 pacientes con hemopatía maligna. La VMNI se aplica en el 21% de los pacientes. La aplicación de dicha terapia condiciona una mortalidad hospitalaria menor que en los pacientes intubados, y en los pacientes en los que fracasa el soporte no invasivo, la mortalidad es similar a la de aquellos que se intuban inicialmente.

Tras analizar los resultados de estos trabajos, algunos autores han recomendado que en un paciente con cáncer e IRA hipoxémica se realice un intento con VMNI siempre

que no existan contraindicaciones para su uso y no presente un alto riesgo para fracaso (necesidad de vasoactivas, fallo multiorgánico, SDRA, afectación de la vía aérea por la neoplasia, etiología desconocida de la IRA)<sup>349</sup>.

El momento ideal para iniciar VMNI en estos pacientes es otro punto a tratar. Un paciente inmunodeprimido grave es un paciente especial, donde la instauración de VMNI debería de aplicarse precozmente en el marco del fracaso respiratorio. Adda y cols<sup>350</sup> encuentra en una serie de 99 pacientes con hemopatía maligna que uno de los predictores de fracaso de la VMNI es el retraso en instaurarla. En este sentido, Squadrone y cols<sup>351</sup> aleatoriza a 40 pacientes con hemopatía maligna con un frecuencia respiratoria > 25 y una SpO<sub>2</sub> < 90% con aire ambiente a la utilización de CPAP frente a oxigenoterapia convencional. El uso de CPAP disminuye la necesidad de ingreso en UCI, y dentro de estos pacientes, la necesidad de intubación endotraqueal. Sin embargo, estos resultados contrastan con los obtenidos por Wermke y cols<sup>352</sup> en pacientes que presentan insuficiencia respiratoria tras trasplante de precursores hematopoyéticos. Con criterios de inclusión similares a los del estudio de Squadrone y cols<sup>351</sup>, la utilización de CPAP en planta de hematología no logra disminuir la necesidad de ingreso en UCI, ni la intubación endotraqueal ni la mortalidad.

Al igual que en el resto de patologías, se han evaluado los factores de riesgo relacionados con el fracaso de la VMNI. Son factores predictores de fracaso: la mayor gravedad de los pacientes al ingreso, la frecuencia respiratoria elevada durante la VMNI, el inicio de VMNI tardío tras el ingreso en UCI, la necesidad de vasopresores o de técnicas continuas de reemplazo renal, así como el diagnóstico de SDRA/LPA como causa de la IRA<sup>349</sup>.

---

#### I.3.7.1.5. VMNI EN EL PERIODO POST-EXTUBACIÓN

Podemos enmarcar la aplicación de VMNI en el paciente previamente intubado en tres contextos diferentes. El primero, en el paciente que tras ser extubado presenta fracaso respiratorio. En segundo lugar, en la facilitación del “destete” del ventilador en un paciente que no cumple todos los criterios para ser extubado. Y, finalmente, en el uso de VMNI de forma “profiláctica”, para prevenir el fracaso post-extubación en el

paciente que tras ser extubado no presenta fracaso respiratorio pero sí tiene factores de riesgo para desarrollarlo en las siguientes horas.

Se define fracaso respiratorio post-extubación como la aparición de signos de insuficiencia respiratoria dentro de las 48-72 horas tras una extubación programada y, los estudios iniciales acerca del uso de la VMNI han mostrado resultados prometedores. Un estudio en el que se compara a 30 pacientes EPOC con IRA post-extubación con controles históricos, la VMNI demostró mejoría tanto en los parámetros respiratorios como en la reintubación (20% frente a 67%)<sup>353</sup>. Otro estudio observacional de 43 pacientes con IRA post-extubación tras cirugía cardíaca demostró que la aplicación de VMNI evita la reintubación en el 75% de los pacientes que cumplían criterios para ello<sup>354</sup>.

Por otro lado, los resultados de dos ensayos controlados y aleatorizados no apoyan el uso de la VMNI en este tipo de fracaso respiratorio. En el primer ensayo<sup>355</sup>, se aleatoriza a 81 pacientes a recibir oxigenoterapia simple o VMNI, encontrándose una frecuencia de intubación similar 69% y 72%, respectivamente, y sin diferencias en estancia y mortalidad tanto en UCI como en hospital. En el segundo<sup>356</sup>, multicéntrico de 221 pacientes, tampoco encuentra diferencias en la reintubación (48% en cada grupo) y, además, la mortalidad en UCI fue mayor en el grupo de VMNI (25%) comparada con la terapia estándar (14%). Sin embargo, en este último estudio, la proporción de pacientes EPOC era muy baja y en aquellos con terapia estándar se contemplaba la posibilidad de recibir VMNI como terapia de rescate cuando el paciente empeoraba. Entonces, si los pacientes que recibieron VMNI de rescate hubiesen sido considerados como fracaso de tratamiento, el grupo de terapia estándar hubiera tenido mayor número de reintubaciones que el grupo VMNI.

Pese a esta evidencia, en la práctica diaria es frecuente utilizar la VMNI en pacientes con IRA post-extubación. En una serie, no aleatorizada, de 425 pacientes con cirugía cardíaca que desarrollan IRA en las primeras 12 horas de la extubación y que cumplen criterios de reintubación, 125 fueron intubados inmediatamente, 264 recibieron CPAP y 36 BiPAP. El fracaso en los grupos que recibieron VMNI, en cualquiera de las dos modalidades fue de un 25,8% en el grupo CPAP y 22,2% en el grupo BiPAP. La

mortalidad en el grupo de intubación inmediata fue 8,8%, 4,2% en el grupo CPAP y en 5,6% en BiPAP. Tanto las complicaciones infecciosas como la estancia hospitalaria fueron reducidas de forma significativa en aquellos pacientes que no fueron intubados al inicio del fracaso respiratorio<sup>357</sup>.

Aún con estas consideraciones, los pacientes con mayor probabilidad de éxito en el uso de la VMNI en la IRA post-extubación son los pacientes EPOC y con insuficiencia cardiaca, debiendo ser precavidos y limitar su uso a los pacientes citados previamente. Además, las directrices vigentes<sup>184</sup> sugieren que, no se debe de utilizar de forma rutinaria la VMNI en este escenario clínico, con un grado de recomendación 2B.

Recientemente ha sido publicado un metaanálisis, por Lin y cols<sup>358</sup>, que reúne 10 estudios clínicos aleatorizados, con un total de 1.382 pacientes. Se analizan, por separado, la eficacia de la VMNI en el tratamiento de la IRA postextubación y el uso de ésta de forma preventiva. En el grupo con IRA postextubación, el uso de la VMNI no disminuye la tasa de reintubación, ni la mortalidad en UCI cuando se compara con un tratamiento convencional.

En cuanto a la facilitación del destete de aquellos pacientes que no cumplen los criterios estándar para extubación, éstos se extuban e inmediatamente se debe aplicar VMNI, generalmente, en modo soporte de presión. Recientemente ha sido publicado un metaanálisis y revisión de la Cochrane por Burns y cols<sup>359</sup>, que sintetiza los ensayos clínicos aleatorizados y quasi aleatorizados publicados hasta el momento. Analiza un total de 16 estudios, sumando 994 pacientes, la mayoría EPOC. Comparando con la modalidad de “weaning invasivo”, la VNI reduce la mortalidad (RR: 0,52; NNT: 10; IC-95%: 7-22), la NAVM (RR: 0,25; NNT: 5, IC-95%: 4-6), estancia en UCI (-5,6 días, IC-95%: -7,9 a -3,3 días) y duración de ventilación mecánica (-5,6 días, IC-95%: -9,5 a -1,8 días). El beneficio en la mortalidad no difirió en los estudios reclutando únicamente pacientes con EPOC de los que estudiaban población mixta. Sin embargo, en las recientes directrices publicadas<sup>184</sup>, se recomienda el uso de ésta en el destete del ventilador, sólo para pacientes con EPOC y, en centros con amplia experiencia en esta terapia (grado 2B).

Por último, la aplicación de VMNI “profiláctica” ha sido evaluada para evitar la reintubación en pacientes de alto riesgo (ancianos, comorbilidades asociadas, estridor tras la extubación, gravedad de la enfermedad, insuficiencia cardiaca congestiva, PaCO<sub>2</sub> elevada tras la extubación, obesidad mórbida e intento previo de extubación fallido), fundamentalmente, en pacientes con fracaso respiratorio crónico. Se han publicado 3 ensayos aleatorizados donde se estudia esta opción terapéutica con el fin de evitar el fracaso respiratorio en pacientes de alto riesgo para desarrollarlo. En el primero de ellos, Nava y cols<sup>360</sup>, aleatoriza a 97 pacientes con riesgo de fracaso respiratorio post-extubación a VMNI o tratamiento estándar. Dicha intervención consigue reducir la necesidad de intubación y la mortalidad en UCI, sin efecto sobre la mortalidad hospitalaria. En el siguiente ensayo, Ferrer y cols<sup>361</sup>, evalúa 162 pacientes en similar situación. Demuestra una disminución del fracaso post-extubación y de la mortalidad en UCI en los pacientes que recibieron VMNI, aunque sin variación en la mortalidad a los 90 días entre ambos grupos excepto en el subgrupo de pacientes con hipercapnia en el momento de la extubación, donde se obtiene una reducción de la mortalidad a los 90 días. Debido a ello, Ferrer lideró un ensayo multicéntrico<sup>362</sup>, donde se incluyen pacientes con patología respiratoria crónica y que, tras la prueba en oxigenoterapia en T antes de la extubación, presentan hipercapnia. Se reclutaron 106 pacientes y se aleatorizaron a terapia estándar o VMNI durante 24 horas. El rescate con VMNI de aquellos pacientes asignados a la terapia estándar estaba permitido cuando éstos presentaran empeoramiento respiratorio. La aparición de fracaso respiratorio y la mortalidad a los 90 días fue menor en el grupo VMNI.

Lin y cols<sup>358</sup>, encuentra que la aplicación de VMNI no disminuye la tasa de reintubación de forma significativa. En el subgrupo de pacientes con extubación programada, si se objetivó que la aplicación de VMNI disminuye la tasa de reintubación, la mortalidad en UCI y hospitalaria. Tras la publicación de éste, ha sido publicado otro nuevo metanálisis que incluye a 1.144 pacientes. Concluye que el uso de VMNI disminuye la tasa de reintubación respecto a aquellos pacientes tratados con oxigenoterapia convencional, principalmente en pacientes EPOC y en aquellos con alto riesgo de fracaso de la extubación. En el resto de pacientes no se encuentran diferencias. Los autores

concluyen que el uso de la VMNI, de forma precoz, puede beneficiar a pacientes con extubación programada, por su efecto beneficioso sobre la tasa de reintubación y la mortalidad.

---

#### I.3.7.1.6. OTRAS INDICACIONES

La VMNI ha sido aplicada a pacientes con insuficiencia respiratoria de cualquier etiología, tanto aguda como crónica reagudizada, entre las más frecuentes destacan:

- Exacerbación aguda de asma. La mayoría de pacientes con esta patología suelen responder rápidamente al tratamiento con medicación broncodilatadora y antiinflamatoria, y sólo una minoría se deterioran hasta el punto de precisar soporte ventilatorio. La evidencia para el uso de VMNI es bastante limitada existiendo diferentes series de casos publicadas que evalúan esta técnica en el paciente con ataque agudo asmático. Meduri y cols<sup>363</sup>, en su serie retrospectiva de 17 pacientes con asma agudo grave (pH arterial medio de 7,25) afirma que el uso de la VMNI evita la intubación en el 88% de los casos. Años más tarde, Fernández y cols<sup>364</sup>, realiza un análisis retrospectivo de los casos de asma ingresados en una unidad de cuidados intensivos durante un período de 7 años. En el mismo, ingresan 58 pacientes, de los cuales, 22 son tratados con VMNI (66% de los pacientes que cumplían criterios clínicos para iniciar soporte no invasivo) con una frecuencia de intubación del 11%.

Se han publicado varios ensayos controlados y aleatorizados del uso de VMNI en pacientes con ataque agudo de asma. En el primero de ellos, Holley y cols<sup>365</sup>, aleatorizan a 35 pacientes a VMNI nasal o a tratamiento médico. Los pacientes en el grupo control estaban ligeramente más acidóticos (7,32 frente a 7,35) y, la frecuencia de intubación fue del 5,3% en el grupo VMNI y 12,5% en el control, sin significación estadística sobre la estancia hospitalaria. Soroksky y cols<sup>366</sup>, en un segundo estudio, aleatorizan a 30 pacientes con un pH medio de 7,41 en el grupo intervención y de 7,40 en el grupo control. En este estudio, ningún paciente precisó intubación, pero en el grupo con VMNI existió una mejoría más rápida desde un punto de vista de funcionalidad respiratoria con una reducción significativa en la necesidad de ingreso hospitalario. En el tercer estudio, Soma y cols<sup>367</sup>, aleatoriza a 44 pacientes en 3 brazos.

El primero, con 16 pacientes en el grupo de VMNI denominado de alta presión (IPAP 8 cm H<sub>2</sub>O y EPAP de 6 cm H<sub>2</sub>O), 14 en el segundo grupo o de baja presión (IPAP 6 cm H<sub>2</sub>O y EPAP 4 cm H<sub>2</sub>O) y 14 en el último grupo tratado con oxigenoterapia simple. De los 30 pacientes con VMNI, 2 fueron excluidos por intolerancia. En el trabajo no se hace mención al pH arterial de los pacientes pero la frecuencia respiratoria media era menor de 25 en los tres grupos. Ningún paciente precisó intubación. La aplicación de BIPAP se acompaña de mejoría en la sintomatología y en el funcionalismo pulmonar. En el último estudio publicado<sup>368</sup>, se analizan 53 pacientes ingresados en UCI por ataque agudo de asma grave, aleatorizándose a VMNI con mascarilla oronasal o tratamiento estándar. El grupo tratado con VMNI presenta una tendencia a una mejoría más pronunciada en la obstrucción bronquial medida mediante volumen espiratorio forzado en 1 segundo, una menor estancia en UCI y hospital, así como menor necesidad de medicación broncodilatadora. Dos pacientes en el grupo VMNI precisaron ser intubados y ninguno en el grupo control, sin embargo, 4 pacientes de este grupo precisaron VMNI ante el fracaso de la medicación estándar y ningún paciente falleció.

Los estudios publicados hasta el momento han sido recogidos en un reciente metaanálisis publicado por Pallin y cols<sup>369</sup>, donde se incluyen un total de 9 estudios, incluyendo ensayos clínicos aleatorizados pero también observacionales y retrospectivos. Concluyen que el uso de la VNI en el ataque agudo de asma se asocia con una mejora importante de las variables fisiológicas (frecuencia respiratoria, flujo pico), y que la mejoría en el flujo pico puede ser por efecto directo de la presión positiva. Asimismo, no se encuentra ninguna mejoría en la duración de la estancia hospitalaria o en UCI, ni en la tasa de intubación o de mortalidad.

Si la evidencia para el uso de VMNI en el ataque agudo de asma es escasa, tampoco está claro cuando se debe de iniciar el soporte ventilatorio en estos pacientes, ni cuál es el nivel de presiones que debemos de utilizar. Algunos autores recomiendan evitar el uso de CPAP y utilizar BiPAP, comenzando con nivel de EPAP de 3 cm H<sub>2</sub>O y aumentar hasta 5 cm H<sub>2</sub>O, y un nivel inicial de IPAP de 7 cm H<sub>2</sub>O y elevar, si necesario,

hasta 15 cm H<sub>2</sub>O, y recomendándose su uso dependiendo de la experiencia del personal sanitario<sup>370</sup>.

- VMNI como método de preoxigenación. Habitualmente, es recomendable la realización de un intento de preoxigenación (ventilación con Ambú® y mascarilla con oxígeno al 100% durante 3 minutos) en relación con la apnea provocada por la medicación administrada para la intubación, con el objetivo de evitar o prevenir la desaturación arterial. Con dicha maniobra, en sujetos sanos la SpO<sub>2</sub> se logra mantener por encima del 90% entre 6 y 8 minutos. Sin embargo, en el paciente crítico con fracaso multiorgánico, sobre todo hemodinámico y respiratorio, este tiempo está muy acortado. En la maniobra de intubación del paciente crítico, un 13% de los casos precisa más de 2 intentos para conseguir una intubación exitosa, presentando en estos casos una SpO<sub>2</sub> < 80% en el 25% de los pacientes<sup>371</sup>. La técnica de preoxigenación en el paciente inestable mediante Ambú® con oxígeno a concentración 100% durante 4 minutos, muestra una pequeña mejoría en la PaO<sub>2</sub>, particularmente en pacientes con enfermedad cardiopulmonar (incremento de 22 mm Hg en la PaO<sub>2</sub>), y además, aumentando la duración de la preoxigenación a 6 y 8 minutos, el incremento en la PaO<sub>2</sub> es prácticamente despreciable<sup>372</sup>.

Debido a la dificultad de mejorar la SpO<sub>2</sub> (Saturación arterial de oxígeno medido por pulsioximetría) del paciente crítico con las maniobras de preoxigenación convencional, se ha postulado la VMNI como un método de preoxigenación más efectivo que la ventilación manual con Ambú®. En este sentido, existen varios ensayos controlados y aleatorizados. Baillard y cols<sup>373</sup>, aleatorizan a pacientes a recibir presión de soporte no invasiva frente a las medidas habituales. La preoxigenación mejoró la SpO<sub>2</sub> en el grupo control de 90 ± 5% a 93 ± 6%, mientras que en el grupo de VMNI fue de 89 ± 6% a 98 ± 2%. Durante la intubación 12 pacientes del grupo control presentaron SpO<sub>2</sub> < 80% frente a sólo 2 del grupo VMNI. En un segundo ensayo, Delay y cols<sup>374</sup>, evalúa a 28 pacientes con obesidad mórbida que van a ser intervenidos de cirugía abdominal de manera programada, teniendo como objetivo la mejoría de la concentración de O<sub>2</sub> al final de la espiración (ETO<sub>2</sub>) con un nivel > 95%. La proporción de pacientes con ETO<sub>2</sub> > 95% fue 93% de los que recibieron VMNI y del 50% en el grupo de ventilación

espontánea, con un tiempo para alcanzar el máximo  $ETO_2$  más corto en el grupo de intervención. Recientemente, Jaber y cols<sup>375</sup>, plantea un estudio multicéntrico, antes y después de aplicar una intervención para disminuir las complicaciones relacionadas con la intubación endotraqueal. Entre las medidas previas a la intubación están la presencia de 2 operadores, preparación de la sedación y preoxigenación durante 3 minutos con VMNI, en caso de insuficiencia respiratoria aguda, con soporte de presión entre 5 y 15 cm  $H_2O$  y PEEP de 5 cm  $H_2O$  e infusión de salino en ausencia de edema pulmonar cardiogénico. Las medidas durante la intervención comprendían secuencia rápida de intubación con maniobra de Sellick; en el periodo post-extubación, confirmación de la colocación correcta del tubo mediante capnografía; noradrenalina si presión arterial diastólica era  $< 35$  mm Hg; iniciación de la sedación; y ventilación “protectora”. El grupo control estaba constituido por 101 pacientes y el grupo intervención por 102. La presencia de hipoxemia grave ( $SpO_2 < 80\%$ ) la presentó el 25% y el 10% de los pacientes en el grupo control y VMNI, respectivamente. El colapso hemodinámico (definido como presión arterial sistólica  $< 65$  mm Hg ó  $< 90$  mm Hg durante al menos 30 minutos y resistente a sobrecarga de fluidos) se presentó en el 26% y 15%, respectivamente, sin modificaciones ni en la estancia ni en la mortalidad en UCI<sup>375</sup>.

Las conclusiones de estos trabajos sugieren que la preoxigenación de un paciente crítico debe ser llevada a cabo mediante la aplicación de soporte no invasivo en modo soporte de presión en lugar de las maniobras habituales de ventilación a través de Ambu® conectado a oxígeno.

- IRA en el paciente postoperado. La utilización de la VMNI en estos pacientes tiene su aplicación fundamental en aquellos que desarrollan insuficiencia respiratoria aguda durante el postoperatorio. Además, la VMNI puede utilizarse de manera profiláctica con el fin de prevenir las complicaciones postoperatorias. Una encuesta telefónica realizada en 60 unidades de Reanimación francesas encuentra que la aplicación de VMNI en el postoperatorio se utiliza con una frecuencia nada despreciable. En el 69% de los centros la utilizan durante el periodo postoperatorio

para tratar el fracaso respiratorio agudo y el 54% de los investigadores para prevenir atelectasias<sup>376</sup>.

La aplicación de VMNI en el paciente postoperado ha sido recientemente resumida en dos revisiones sistemáticas<sup>184,377</sup>, realizando una diferenciación entre aquellos trabajos que versan sobre el uso de la VMNI de forma profiláctica y los que se realizan en el paciente con IRA postoperatoria.

a) Prevención de la IRA postoperatoria; Los estudios realizados con VMNI en pacientes de bajo riesgo para el desarrollo de fracaso respiratorio son de pequeño tamaño y en general, únicamente se centran en los cambios de parámetros fisiológicos. Ni en éstos, ni en los realizados en pacientes con riesgo elevado de desarrollar IRA, se encuentran diferencias en los resultados sobre intubación, estancia o mortalidad hospitalaria<sup>377</sup>. Como excepción, mencionar un ensayo multicéntrico aleatorizado que incluyó a 468 pacientes tras cirugía cardíaca<sup>378</sup>, en el que se compara el modo CPAP durante 6 horas continuas, frente a CPAP intermitente, aplicándola 10 minutos cada 4 horas. Los pacientes asignados a CPAP prolongada presentaban menos complicaciones y menos reingresos en UCI o intermedios respiratorios, sin diferencias en reintubación, estancia o mortalidad hospitalaria. Debido a ello, las directrices actuales<sup>184</sup> no hacen recomendaciones sobre el uso de la terapia no invasiva en este tipo de pacientes.

b) Tratamiento de la IRA postoperatoria.- Podemos diferenciar a los pacientes sometidos a cirugía torácica, cardíaca o abdominal.

✓ Postoperatorio de cirugía **torácica**. En la cirugía de resección pulmonar la morbimortalidad continúa siendo elevada relacionándose con el volumen de pulmón resecado y siendo las complicaciones pulmonares postoperatorias la causa principal de la mortalidad, principalmente aquellas derivadas de la intubación y ventilación mecánica invasiva. Este tipo de cirugía, con frecuencia se complica con una disfunción ventilatoria que puede persistir durante días tras la cirugía. El uso de VMNI en estos pacientes tiene como fin evitar la intubación y las complicaciones derivadas de la misma. En un pequeño ensayo controlado y aleatorizado en el postoperatorio

inmediato de resección pulmonar programada, la aplicación de IPAP 10 cm H<sub>2</sub>O y EPAP 5 cm H<sub>2</sub>O mostró mejoría en la PaO<sub>2</sub> y disminución del gradiente alvéolo-arterial de oxígeno, sin obtener esta mejoría en los pacientes del grupo control tratados con terapia estándar. La aplicación de soporte ventilatorio no mostró cambios en la hemodinámica, funcionalismo respiratorio, espacio muerto ni en la fuga aérea<sup>379</sup>. Auriac y cols<sup>380</sup>, llevan a cabo un ensayo controlado aleatorizado de 48 pacientes que presentan insuficiencia respiratoria aguda tras ser sometidos a una resección pulmonar. Se aleatorizan a recibir soporte ventilatorio no invasiva mediante mascarilla nasal o terapia convencional. La aplicación de VMNI disminuye de forma significativa la necesidad de intubación (20,8% frente a 50%) y la mortalidad a los 120 días (12,5% frente a 37,5%), sin modificaciones en la estancia en UCI ni en hospital. Más recientemente se ha publicado un estudio prospectivo de 89 pacientes con IRA en el postoperatorio de resección pulmonar tratados con VMNI, con un éxito del 85,3% y una mortalidad en UCI del 6,7%<sup>381</sup>.

✓ Postoperatorio de cirugía **cardiaca**. En un ensayo aleatorizado en 57 pacientes con fracaso respiratorio agudo en el postoperatorio de cirugía cardiaca, se compararon 3 modalidades de VMNI. La primera, mediante la aplicación de soporte ventilatorio, otra mediante la aplicación de CPAP, y la última aplicando soporte de presión con un ventilador no invasivo, obteniendo una tasa de intubación similar, y sin significación estadística (42%, 42% y 53%, respectivamente)<sup>382</sup>.

La aplicación de VMNI también ha sido evaluada en el tratamiento de las atelectasias postoperatorias. Pasquina y cols<sup>383</sup>, aleatorizan a 150 pacientes tras cirugía cardiaca con esta patología y concluye que la aplicación de VMNI en modo BiPAP mejora el índice radiológico de atelectasia con respecto al uso de CPAP.

✓ Postoperatorio de cirugía **abdominal**. Son varios los trabajos acerca del papel de la VMNI en el tratamiento del fracaso respiratorio tras la cirugía abdominal. Squadrone y cols<sup>266</sup>, llevan a cabo un estudio multicéntrico, en el que se aleatoriza a pacientes que, tras el postoperatorio de cirugía mayor abdominal, presentan insuficiencia respiratoria, recibiendo CPAP u oxigenoterapia estándar. El ensayo debe ser finalizado de forma prematura cuando se habían aleatorizados 209 pacientes, al

evidenciar una diferencia de intubación endotraqueal significativa entre ambos grupos (1% frente a 10%, respectivamente) y de las complicaciones infecciosas, sin diferencias en la estancia ni en la mortalidad hospitalaria.

En pacientes postoperados de patología abdominal, un estudio de casos control compara la utilización de VMNI mediante Helmet frente a la mascarilla convencional. La VMNI mediante Helmet, en estos pacientes, disminuye las complicaciones derivadas con la técnica y la necesidad de intubación endotraqueal<sup>267</sup>.

Evidentemente, han sido evaluados los factores de riesgo para fracaso de la VMNI en el paciente postoperado. Así, en una serie retrospectiva de 72 pacientes, los únicos dos factores identificados son la gravedad inicial y la neumonía nosocomial como causa del fracaso respiratorio<sup>384</sup>. Para finalizar, las directrices actuales recomiendan el uso de CPAP en el tratamiento de la IRA en el postoperatorio abdominal con un grado de recomendación 2C, y con el mismo grado de recomendación para el uso de VMNI tras la resección pulmonar<sup>184</sup>.

- Pacientes muy ancianos. Debido al incremento de las expectativas de vida actual, la población anciana, mayor de 75 años, con múltiples comorbilidades es muy frecuente. La mortalidad hospitalaria de estos pacientes es mayor que la de los de menor edad y se trata de pacientes que reciben menos terapias invasivas incluso tras ajustar por gravedad la enfermedad. Estos pacientes son candidatos a beneficiarse de la VMNI en situaciones de fracaso respiratorio e incluso cuando existe orden de no intubación, observándose un incremento progresivo del uso de VMNI en dichos pacientes<sup>376</sup>. En un estudio controlado y aleatorizado<sup>385</sup>, se analizan 82 pacientes (edad media 81 años y 75% con orden de no intubación) con IRCA de diferentes etiologías, con predominio de EPOC. Sólo el 7,3% de los pacientes con VMNI presentan criterios de intubación frente al 63,4% del grupo estándar. La mortalidad fue también menor en el grupo VMNI (2,4% frente a 14,5%). Similares resultados de efectividad de VMNI en pacientes con edad avanzada se han obtenido en estudios observacionales<sup>386,387</sup>.

- Uso de la VMNI como apoyo a técnicas diagnósticas o terapéuticas invasivas. Frecuentemente es necesario realizar pruebas invasivas (fibrobroncoscopia, endoscopia digestiva alta, ecografía transesofágica) a pacientes en situación de insuficiencia respiratoria aguda o crónica agudizada. Se trata de un situación en la que se compromete aún más el funcionalismo respiratorio, y en muchas ocasiones, es motivo de suspensión de la prueba. Varios investigadores han evaluado con éxito el soporte no invasivo para la prevención de complicaciones respiratorias en pacientes de alto riesgo<sup>212,388</sup>. Dos ensayos aleatorizados han evaluado la eficacia de aplicar CPAP/VMNI con soporte de presión en pacientes de riesgo a los que se les realiza una fibrobroncoscopia. Ambos demuestran una mejor oxigenación de los pacientes tanto durante la técnica como tras la finalización de la misma. Aunque sigue sin demostrarse una disminución de la necesidad de intubación, se puede afirmar que la técnica ventilatoria puede utilizarse en estos pacientes al mostrarse una técnica eficaz y segura<sup>389,390</sup>. Los mismos hallazgos se han demostrado en estudios observacionales en pacientes sometidos a ecografía transesofágica<sup>391</sup>.

En pacientes con enfermedad neuromuscular durante el proceso de colocación de gastrostomía, la VMNI puede ser de utilidad. En éstos, es preciso utilizar sedación que puede conducir a un agravamiento de la insuficiencia respiratoria. Varias series de casos han evaluado la técnica en pacientes con diferentes enfermedades neuromusculares con éxito para colocar los dispositivos con pocos efectos secundarios<sup>392,393</sup>.

- Síndrome de Hipoventilación-Obesidad (SHO). El SHO se define como la presencia de obesidad ( $IMC > 30$  kilogramos/metros<sup>2</sup>), hipercapnia estando despierto ( $PaCO_2 > 45$  mm Hg) y ausencia de otras causas que produzcan hipoventilación<sup>394</sup>. En la evolución de estos pacientes es frecuente la agudización de los síntomas respiratorios que motivan, como en el paciente EPOC, ingreso hospitalario debido a insuficiencia respiratoria que, ocasionalmente puede requerir soporte ventilatorio. A diferencia de lo que ocurre en EPOC, no existen estudios bien diseñados que hayan valorado la eficacia de la VMNI en el paciente con SHO con exacerbación aguda. Disponemos de series de casos, muchas veces retrospectivas, con escaso número de pacientes<sup>395-398</sup>.

A pesar de ello, es frecuente su uso tanto en el paciente con agudización del fracaso respiratorio crónico como en el paciente en domicilio en situación estable<sup>399,400</sup>. El éxito de VMNI en SHO varía de unas series a otras, así, Ciledag y cols<sup>397</sup> presenta un porcentaje de éxito del 78,5%, Pérez del Llano y cols<sup>401</sup>, Kaya y cols<sup>402</sup> y Gursel y cols<sup>398</sup> del 100% y en una serie de 9 casos de SHO tratados en una planta de hospitalización sin monitorización respiratoria, el fracaso de la VMNI se observó en 4 casos<sup>403</sup>. En 2012 se publicó un estudio prospectivo observacional, con una muestra de 716 pacientes con IRA hipercápnica, 173 eran SHO y 543 EPOC. En el análisis de los resultados, el fracaso de la técnica se produce en un 11% del grupo EPOC, y 6% del grupo SHO, siendo la mortalidad en UCI del 8% y 1%, respectivamente, siendo la mortalidad hospitalaria del 18% y 6%, respectivamente. Concluyen que los pacientes con SHO pueden ser tratados eficazmente con VNI, mediante un protocolo similar a los pacientes EPOC, con un pronóstico mejor que éstos<sup>404</sup>.

- **Miscelánea.** La VMNI se ha utilizado en casi cualquier etiología del fracaso respiratorio agudo o crónico agudizado<sup>284</sup>, en muchos casos sin evidencia científica para su uso, o bien, extrapolando las indicaciones clásicas del EPOC a pacientes con IRC agudizada. Pese a ello, y sobre todo en IRCA, se puede intentar la aplicación de VMNI como medio de evitación de la intubación endotraqueal.

---

#### I.3.7.2. PACIENTES CON ORDEN DE NO INTUBACIÓN

Un porcentaje de los pacientes ingresados en el hospital por IRA presentan orden de no intubación (ONI). Por ello, son candidatos a la aplicación de VMNI con el fin de intentar mejorar la sintomatología y la supervivencia cuando la causa del fallo respiratorio sea reversible. Esta afirmación la realiza Abou-Shala y Meduri<sup>271</sup> hace más de una década. Debido al envejecimiento progresivo de la población, así como, por la presencia de múltiples morbilidades, la población con ONI es muy frecuente en los hospitales. Al analizar las diferentes series de pacientes con VMNI se aprecia una gran diferencia en el establecimiento de la ONI en los países de nuestro entorno europeo, rondando el 27%<sup>299,317,405-407</sup>, con respecto al ámbito norteamericano, donde el porcentaje de pacientes con ONI se estima en torno al 10%<sup>334,408-410</sup>.

La supervivencia de los pacientes con ONI e insuficiencia respiratoria, tratados con VMNI muestra una amplia variabilidad según las series y depende, sobre todo, de la población estudiada. Así, la supervivencia hospitalaria en la serie de Levy y cols<sup>410</sup> es del 42,9%, del 24% en la serie de Fernández y cols<sup>405</sup> y del 14% en el subgrupo de pacientes con IRA hipoxémica en la serie de Schettino y cols<sup>409</sup>. En el estudio de Büllow y cols<sup>411</sup>, con un seguimiento de 5 años, la supervivencia era del 11%. En una reciente revisión de 10 estudios publicados sobre pacientes con ONI y sometidos a tratamiento con VMNI, muestra una supervivencia hospitalaria media de alrededor del 50%<sup>412</sup>. Pese a estos datos referentes a la supervivencia, que pueden ser considerados como aceptables en pacientes graves, continúa la polémica sobre la utilización de VMNI en pacientes con ONI. Existen dos corrientes de opinión: Por un lado la que apoya su uso como herramienta terapéutica de primera línea en aquellos procesos respiratorios reversibles<sup>345</sup> o como medida para proporcionar confort y cierta autonomía a aquellos enfermos inmersos en la etapa final de sus procesos patológicos<sup>413</sup>. En el otro extremo se encuentra la corriente de práctica clínica que alega una prolongación de la agonía del paciente con el empleo de VMNI<sup>413</sup>.

Sobre la intención del personal sanitario ante un paciente con ONI, se realizó una encuesta postal a médicos y fisioterapeutas respiratorios de 20 hospitales de Norteamérica (canadienses y estadounidenses), con una respuesta, en ambos colectivos, próxima al 60%<sup>414</sup>. De los médicos, el 62% indica alguna vez la VMNI en el tratamiento del fracaso respiratorio del paciente con ONI, y un tercio, de forma frecuente o siempre. El 87% de los fisioterapeutas respiratorios piensan que esta terapia debe de contemplarse en este tipo de paciente. En cuanto al uso de la VMNI como medida para aliviar el confort y disnea del paciente terminal, el 49% de los médicos piensan que puede contemplarse como una medida más, pero menos del 10% consideran que debería de utilizarse siempre. La práctica de utilizar VMNI en pacientes con ONI es más frecuente en neumólogos que en intensivistas. Asimismo el uso de VMNI es más frecuente en los pacientes con EPOC e insuficiencia cardiaca que en lo que padecen de cáncer. La toma de decisiones en este particular tipo de pacientes varía según el entorno sociosanitario, así como de la disponibilidad de un

mayor o menor número de ventiladores. Por todo ello, cuando se plantee la VMNI en el paciente con orden de no intubación debe de tenerse en cuenta las posibles ventajas y desventajas de su uso<sup>413</sup>.

---

### I.3.7.3. REDUCCIÓN DE LA MORTALIDAD CON LA VMNI

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática y metaanálisis en la que se estudia la eficacia de la VMNI en el paciente agudo<sup>415</sup>. Se incluyen ensayos controlados y aleatorizados publicados entre 1994 y 2013, comparando VMNI frente a otras terapias, en el tratamiento o prevención de la IRA, y en la facilitación de la extubación. Se analizan 78 ensayos controlados, con 7.365 pacientes aleatorizados. En 57 ensayos, la VMNI se utiliza para tratar la IRA (4 comparándola con intubación endotraqueal y el resto frente a terapia estándar); 14 estudios utilizándola para prevenir la IRA que no estaba presente en el momento de la aleatorización (fundamentalmente, el período postoperatorio o tras la extubación en UCI); y 7 ensayos en los que la VMNI se utiliza para facilitar el “weaning” de pacientes intubados en UCI y que no cumplen criterios de extubación (en estos estudios, los pacientes en el grupo control seguían intubados mediante un protocolo de “weaning” estándar).

En este metaanálisis, el seguimiento muestra que, globalmente, la VMNI reduce la mortalidad de forma significativa (12,6% en el grupo VMNI y 17,8% en el control, RR: 0,74; NNT: 19). La mortalidad se reduce cuando la VMNI se utiliza de forma terapéutica o preventiva, pero no cuando se utiliza para facilitar el destete. Este artículo muestra, además, que la reducción de la mortalidad se mantiene cuando los pacientes del grupo control con criterios de fracaso de la terapia convencional son cruzados a grupo VMNI. Entre los estudios que analizan la mortalidad hospitalaria (59 ensayos), el uso de VMNI, igualmente, reduce la mortalidad (10,9% frente a 16,9%, RR: 0,69; NNT: 17).

En la siguiente tabla (Tabla 6) se resumen los resultados globales, mortalidad en el seguimiento, de los pacientes incluidos en la revisión sistemática y de los diferentes subgrupos etiológicos.

Etiología IRA Escenario	Eventos/Casos	Eventos/Controles	RR IC-95%	p	NNT
Tratamiento IRA	385 / 2.717	476 / 2.314	0,72 0,63-0,81	<b>&lt;0,001</b>	16
EPOC	50 / 529	97 / 533	0,56 0,42-0,74	<b>&lt;0,001</b>	11
Asma	0 / 71	0 / 54	-		
EAPc	170 / 1.278	148 / 890	0,80 0,65-0,99	<b>0,04</b>	30
Extrahospital	15 / 195	17 / 193	0,88 0,45-1,70	<b>0,69</b>	
IRA	115 / 537	180 / 540	0,66 0,54-0,80	<b>&lt;0,001</b>	8
VMNI vs VMI	20 / 88	37 / 92	0,59 0,37-0,92	<b>0,02</b>	6
IRA PE	40 / 153	28 / 149	1,35 0,78-2,35	<b>0,28</b>	
IRA PO	10 / 149	23 / 148	0,51 0,28-0,92	<b>0,02</b>	11
Prevención	48 / 906	76 / 919	0,64 0,46-0,90	<b>0,01</b>	34
Prevencion IRA PE	33 / 403	55 / 408	0,65 0,44-0,96	<b>0,03</b>	19
Alto riesgo	30 / 181	49 / 184	0,64 0,43-0,97	<b>0,003</b>	10
No seleccionados	3 / 222	6 / 224	0,53 0,04-6,50	<b>0,61</b>	
Prevencion IRA PO	11 / 490	14 / 498	0,81 0,26-2,53	<b>0,29</b>	
Cirugía Pulmonar	5 / 221	9 / 223	0,55 0,51-1,30		
Obesos	0 / 73	0 / 78	-		
Facilitacion Weaning	52 / 217	76 / 292	0,81 0,51-1,30	<b>0,39</b>	
Fallo Prueba T	49 / 160	66 / 239	0,91 0,56-1,47	<b>0,70</b>	
<b>GLOBAL</b>	<b>485 / 3.840</b>	<b>628 / 3.525</b>	<b>0,73</b> <b>0,66-0,81</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>19</b>

(IRA: Insuficiencia respiratoria aguda; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EAPc: edema agudo de pulmón cardiogénico; VMNI: ventilación no invasiva; VMI: ventilación mecánica invasiva; IRA PE: insuficiencia respiratoria postextubación; IRA PO: Insuficiencia respiratoria postoperatoria; NNT: Número necesario a tratar)

#### I.3.7.4. CONTRAINDICACIONES PARA VMNI

Tradicionalmente se considera desaconsejada la utilización de VMNI<sup>168,174</sup> en situaciones tales como:

- Parada cardiorrespiratoria inminente.
- Disminución importante del nivel de conciencia.
- Presencia de hemorragia digestiva alta de grado severo.
- Inestabilidad hemodinámica o presencia de arritmias cardíacas malignas.
- Deformidad facial (cirugía y/o trauma previo de la zona).
- Obstrucción de la vía aérea superior.
- Incapacidad para cooperar y/o proteger la vía aérea.
- Dificultad en el manejo de las secreciones respiratorias.
- Alto riesgo de broncoaspiración: obstrucción intestinal.
- Fracaso multiorgánico.

Excepto la situación de parada cardiorrespiratoria inminente, la imposibilidad de aplicar alguna interfaz y la presencia de obstrucción importante de la vía aérea superior, el resto de contraindicaciones se deben considerar “relativas”, ya que actualmente no existe evidencia científica que desaconseje taxativamente su aplicación en estas circunstancias<sup>284</sup>.

#### I.4. UTILIDAD DE LA VMNI EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA HIPOXÉMICA

La aplicación de la ventilación no invasiva en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica severa es controvertida. La definición y la gravedad de un episodio de insuficiencia respiratoria hipoxémica se basa, al menos en parte, en el nivel de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , que incluye condiciones etiológicas muy diferentes. La IRA hipoxémica puede ser el punto final de múltiples patologías que puede estar provocado por diferentes mecanismos fisiopatológicos (shunt, desequilibrios en la ventilación-perfusión o alteraciones de la difusión) o por diferentes patogénesis (SDRA primario pulmonar o extrapulmonar). Ésto hace que sea muy difícil extrapolar la eficacia terapéutica de una medida, como la VMNI, a un amplio y heterogéneo grupo de patologías muy diferentes entre sí. Pese a ello, en los estudios tanto observacionales como experimentales, se ha evaluado y tratado a pacientes con lesión pulmonar aguda mediante VMNI intentando evitar la intubación endotraqueal y las complicaciones infecciosas y no infecciosas derivadas de ella. Sin embargo, los posibles beneficios de la VMNI en estos pacientes deben equilibrarse con los potenciales peligros que pueden derivarse de un retraso en la intubación en aquellos pacientes con fracaso de VMNI y que podrían aumentar el riesgo de muerte.

No son muchos los estudios acerca del uso de la ventilación no invasiva en la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica, y menos, los que versan acerca de la forma más severa de ésta, el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). El uso de esta terapia ventilatoria en el SDRA se sustenta en una serie de estudios con resultados dispares y contradictorios. La mayoría de estos estudios han utilizado la diferenciación entre LPA y SDRA, ya que son previos a la definición actual. Debido a ello, la mayoría de los estudios consideran LPA y SDRA como una entidad única. Desde un punto de vista fisiológico, la aplicación de presión positiva es capaz de abrir los alvéolos insuficientemente ventilados y aumentar la capacidad residual funcional, disminuyendo, así, el shunt intrapulmonar de derecha a izquierda y mejorar la mecánica respiratoria. En pacientes con LPA, la VMNI aumenta la oxigenación, reduce la disnea y descarga la musculatura respiratoria previniendo la aparición de fatiga

muscular. En estos pacientes, la CPAP sólo mejora el intercambio de gases, pero no el funcionalismo de los músculos respiratorios, mientras que la VMNI con doble nivel de presión ofrece una mejor respuesta, ya que descarga los músculos respiratorios y alivia la disnea, en comparación con la presión positiva continua de la vía aérea<sup>416</sup>. Por otro lado, la disminución de la presión transmural del ventrículo izquierdo en pacientes con fallo cardiaco congestivo, debida a la aplicación de presión positiva de la vía aérea, puede reducir la postcarga de ventrículo izquierdo sin comprometer al índice cardiaco.

Con esta base fisiopatológica, se han publicado numerosos estudios que han intentado clarificar la utilización de la VMNI en el tratamiento de estos pacientes. Los estudios que han analizado dicha situación pueden agruparse en cuatro tipos diferentes:

---

#### I.4.1. META-ANÁLISIS Y REVISIONES SISTEMÁTICAS

Una revisión sistemática sugiere que la adición de la VMNI a la terapia estándar en pacientes con IRA hipoxémica reduce la tasa de intubación, acorta la estancia en la unidad de cuidados intensivos y disminuye la mortalidad<sup>283</sup>. Sin embargo, debido a la heterogeneidad de la etiología de los pacientes incluidos, estos resultados no son extrapolables al subconjunto de pacientes con LPA y SDRA. Agarwal y cols<sup>331</sup>, llevó a cabo un metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados, donde sólo incluyó aquellos pacientes con LPA/SDRA que formaban parte de estos ensayos. Los resultados sugieren que la probabilidad de que los pacientes con LPA/SDRA obtuviesen beneficios importantes al aplicar VMNI junto a la terapia estándar era baja, pero el análisis incluyó sólo tres estudios (con un total de 111 pacientes), con lo que la posibilidad de error tipo I y II era muy elevado. Más recientemente, Agarwal y cols<sup>332</sup>, publica un segundo metaanálisis en el que se incluyeron 13 estudios (con 540 pacientes). La tasa de intubación osciló entre el 30% y el 86 %, con un promedio del 48% (intervalo de confianza del 95%: 39-58 %). La tasa de mortalidad se situó entre el 15 % y 71 %, y la global en el 35% (intervalo de confianza al 95%: 26-45%). Existía heterogeneidad estadísticamente significativa en la tasa de intubación y en la mortalidad, sin evidencia de sesgo de publicación. Sin embargo, con pocas excepciones, los estudios analizados eran no aleatorizados y, lo más importante, los pacientes tenían patologías muy

heterogéneas (por ejemplo, neumonía adquirida en la comunidad, sepsis, o síndrome de casi-ahogamiento), lo que no permite establecer conclusiones firmes. Por tanto, las conclusiones que podemos extraer de ese metanálisis son limitadas y se necesita un ensayo aleatorio, a ser posible multicéntrico y de tamaño adecuado, sobre los riesgos y beneficios de la VMNI en pacientes afectados de SDRA.

Tanto la revisión, publicada en 2009, basada en la evidencia<sup>284</sup> como las guidelines, publicadas en 2011<sup>184</sup>, aconsejan ser precavidos en el tratamiento con VMNI en pacientes con SDRA.

---

#### I.4.2. ENSAYOS CONTROLADOS Y ALEATORIZADOS

Los ensayos controlados y aleatorizados que han sido realizados en pacientes con SDRA son de dos tipos. Primero, los que sobre una población general de pacientes hipoxémicos algunos de ellos presentaban SDRA y en segundo lugar, aquellos ensayos donde la población objetivo era pacientes con SDRA leve-moderado.

Entre los estudios realizados con población heterogénea, donde sólo algunos pacientes estudiados presentaban SDRA, destacan dos trabajos:

En el estudio multicéntrico de Delclaux y cols<sup>216</sup>, en el que se aleatorizan 123 pacientes con IRA hipoxémica ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ ) a tratamiento con CPAP o terapia estándar. Del total de pacientes, 102 presentaban lesión pulmonar aguda. La tasa de intubación y mortalidad no difirió entre ambos grupos de pacientes, ni en el total ni el análisis de subgrupos en función de la existencia de enfermedad cardiaca. En el grupo de pacientes tratados con CPAP, hubo 4 paradas cardiacas, tres de ellas en el momento de la intubación y una en una desconexión de la mascarilla del paciente. El trabajo de Ferrer y cols<sup>213</sup>, se trata de un estudio multicéntrico en el que se aleatoriza a 105 pacientes con IRA hipoxémica grave para recibir, a través de máscara oronasal, VMNI o terapia estándar. La etiología del proceso pulmonar era, principalmente, neumonía y edema pulmonar cardiogénico, pero había 15 pacientes con SDRA: 7 en el grupo de VMNI, y 8 en el grupo control. La eficacia de la VMNI fue muy pobre en el subgrupo SDRA, y el análisis estadístico multivariado que se realizó para identificar los

factores asociados con el fracaso de la VMNI, mostró que los pacientes con SDRA presentaban un alto riesgo para intubación endotraqueal (OR: 28,5, intervalo de confianza al 95%: 3.2-249.8).

Hasta la fecha, han sido comunicados cuatro ensayos controlados y aleatorizados donde la población diana han sido pacientes con LPA/SDRA.

Guisset y cols<sup>417</sup>, informó los resultados de un ensayo controlado aleatorizado. Ochenta y cuatro pacientes fueron aleatorizados para recibir VMNI o terapia estándar en el inicio de la hipoxemia debida a SDRA. El grupo de VMNI tuvo una tasa de intubación más baja que los que recibieron terapia estándar, así como una menor mortalidad tanto en UCI como hospitalaria. Los resultados de este estudio deben de tomarse con precaución ya que el trabajo fue presentado en formato resumen o “abstract” y nunca llegó a publicarse en una revista científica controlada por revisores.

Recientemente se han publicado dos ensayos aleatorizados de pequeño tamaño. En el primero, Uçgun y cols<sup>418</sup>, aleatoriza a 20 pacientes con SDRA y  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  a terapia estándar o VMNI. En el grupo de 10 pacientes con terapia estándar, la intubación fue precisa en el 80% y la mortalidad del 40%. En el grupo con VMNI el porcentaje de pacientes intubados fue del 60% y la mortalidad del 30%. En otro estudio, Zhan y cols<sup>419</sup>, diseña un estudio multicéntrico donde a los pacientes con lesión pulmonar aguda,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ , de diferentes etiologías, se aleatorizaban a recibir terapia estándar o VMNI. Los criterios de exclusión fueron las contraindicaciones clásicas de la VMNI, considerándose una de ellas la presencia de un índice SOFA  $\geq 3$  puntos. En el grupo control, la frecuencia respiratoria media era de  $30 \pm 6$  y el grupo intervención  $29 \pm 7$ , mientras que la  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  basal, era de 234 y 225, respectivamente. Aunque el estudio estaba diseñado para reclutar 90 pacientes, se decidió suspender el estudio cuando llevaban aleatorizados 40, debido a la baja tasa de reclutamiento. Los resultados muestran un descenso significativo de criterios para intubación endotraqueal (4,8% frente a 36,8%) y tasa de intubación en el grupo VMNI (4,8% frente a 26,3%), con un descenso no significativo en la mortalidad hospitalaria (4,8% frente a 26,3%) y en la estancia en UCI. Aún con las limitaciones derivadas de ser un estudio con fin prematuro y de pequeño tamaño muestral, la conclusión de los

autores fue que en pacientes con LPA sin afectación multiorgánica podrían ser tratados con VMNI.

En 2014, Zhang y cols<sup>420</sup>, publica un ensayo cuya población diana son pacientes con LPA comparando los diferentes resultados en función del respirador utilizado para aplicar la VMNI, un respirador específico de UCI o un miniventilador convencional. Se trata de un ensayo controlado aleatorizado prospectivo aunque con una parte retrospectiva. Se aleatorizan un total de 51 pacientes a tres grupos, cada uno de ellos formado por 17 pacientes. En el primer grupo, grupo A, la VMNI se aplicó a través de un miniventilador convencional y en modo BiPAP; en el segundo y tercer grupo, grupos B y C, la aplicación del tratamiento fue con un ventilador complejo de UCI en ambos casos, pero usando diferentes modos ventilatorios, presión de soporte más PEEP y DuoPAP más PSV, respectivamente. Los resultados clínicos obtenidos tanto en el grupo B como en el C son superiores a los obtenidos en el grupo A. Además, en el grupo C, se observa una menor tasa de fracaso de tratamiento (23,5%) en comparación con los otros 2 grupos, siendo máxima en el grupo A (58,8%).

Un subgrupo de pacientes del grupo C cumplía criterios de SDRA. La sección retrospectiva del estudio consistió en comparar a estos pacientes, a los que se les aplicaba VMNI con un respirador complejo de UCI con otro grupo, en igual número, sometidos a tratamiento con VMI a través de tubo orotraqueal. Existen diferencias con significación estadística tanto en el número de casos NAVM (únicamente 6 casos en el grupo tratado con VMI) como en el tiempo de soporte respiratorio ( $14,1 \pm 6,3$  días, para grupo de VMNI;  $28,5 \pm 5,1$  días, para el grupo de VMI). El fallo del tratamiento, definido como necesidad de IOT y aplicación de VMI o muerte en el primer grupo o, como la imposibilidad de poder ser extubado y muerte en el segundo, ocurre con mayor frecuencia en el grupo de VMI (1 versus 6 casos), aunque sin significación estadística. Aunque los resultados sugieren unos mejores resultados en los pacientes con SDRA y tratados con VMNI, se trata de una muestra de escaso tamaño.

Una población especial es la formada por los pacientes inmunodeprimidos. La aplicación de VMNI de forma precoz puede ser de gran ayuda en pacientes inmunocomprometidos con infiltrados alveolares, no necesariamente con lesión

pulmonar aguda o SDRA, en los cuales la intubación endotraqueal incrementa el riesgo de morbimortalidad. Dos ensayos controlados han evaluado el papel de la VMNI con respecto al tratamiento estándar en pacientes inmunocomprometidos con frecuencia respiratoria mayor de 30 respiraciones por minuto y  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  de aproximadamente 200. En un ensayo en pacientes con trasplante de órgano sólido y fracaso respiratorio hipoxémico, Antonelli y cols<sup>344</sup>, evidencia una mejoría en la oxigenación en el 70% de los pacientes tratados con VMNI y en el 25% de los tratados de formas estándar. La VMNI se asociaba a una menor tasa de intubación, mortalidad, complicaciones y estancia en UCI en el grupo de los supervivientes. En un segundo ensayo, Hilbert y cols<sup>345</sup>, estudia a pacientes con inmunosupresión secundario a neoplasia hematológica, trasplante o infección por virus de la inmunodeficiencia humana. Todos los pacientes presentaban fiebre, infiltrados pulmonares bilaterales e hipoxemia. El grupo de pacientes tratados con VMNI presentaban menor tasa de intubación, mortalidad y estancia en UCI y hospital.

---

#### I.4.3. SERIES DE CASOS

La mayoría de estudios que han evaluado la efectividad de la VMNI en pacientes con SDRA han sido de tipo observacional. Aunque en la literatura abundan las series de casos con poco número de pacientes con una amplia variabilidad en la tasa de éxito de la VMNI en el tratamiento del SDRA, no dejan de ser, en algunos casos, casos aislados. Así, Agarwal y cols<sup>421</sup>, publica en 2005, tres casos de SDRA secundario a tuberculosis, dos diseminación miliar y una broncógena, tratados con VMNI. Se utilizó mascarilla facial y soporte de presión, con buena evolución en los tres casos. Dos años más tarde, el mismo autor publica un caso de SDRA tras una infección por *Plasmodium vivax*<sup>422</sup>. La paciente presentaba infiltrados pulmonares bilaterales y una  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  de 100. La VMNI se mantuvo durante 48 horas ininterrumpidas experimentando una mejoría en los parámetros respiratorios y clínicos, con una buena evolución con seguimiento a los 2 meses. En esta misma publicación se revisan 3 casos similares tratados con VMNI y buena evolución clínica. De igual forma, se han publicados dos casos aislados de neumonía por *Legionella pneumophila* tratados con VMNI. Los dos casos presentaban una hipoxemia grave ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ ) y la utilización de VMNI mediante mascarilla

totalface fue exitosa. En una serie de 7 casos de SDRA asociado a infección por virus de la gripe A (H1N1), uno de los pacientes recibió VMNI, con fracaso de la misma y necesidad de intubación.

---

#### I.4.4. ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Otros estudios, evalúan grupos más numerosos de pacientes con SDRA tratados con VMNI. Entre ellos destacan:

Rocker y cols<sup>423</sup>, analizan 12 episodios de LPA/SDRA en 10 pacientes tratados con VMNI. Las etiologías del SDRA fueron diversas. Los autores no mencionaron cuántos pacientes con SDRA y que ingresaron en UCI, no fueron incluidos. Todos los pacientes, excepto uno, presentaban una  $PaO_2/FiO_2 < 120$  al inicio de la terapia ventilatoria. La mayoría de los pacientes recibió morfina durante la VMNI y la mitad de ellos midazolam. El éxito de la VMNI (definido como evitación de la intubación y la no necesidad de nueva asistencia ventilatoria en las siguientes 72 horas) se alcanzó en 6 ocasiones y 7 pacientes fueron dados de alta vivos del hospital. La duración de la VMNI en el grupo con éxito de la terapia fue de 64 horas y de 7 horas en los que fracasó. El autor concluye que en pacientes estables hemodinámicamente con LPA/SDRA grave, la VMNI podía utilizarse esperando encontrar una tasa de éxito elevada, siempre que se utilice en las fases iniciales de la enfermedad.

El papel de la VMNI en el tratamiento del SDRA, algunos de ellos con afectación multiorgánica, fue evaluada en pacientes críticamente enfermos con infiltrados pulmonares bilaterales de diferente origen en un estudio de la Clínica Mayo. En este estudio de cohorte observacional, Rana y cols<sup>334</sup>, evaluaron de forma prospectiva 54 pacientes consecutivos y trataron de identificar los factores de riesgo específicos para el fracaso de la VMNI. Las causas de la lesión alveolar aguda fueron muy diversas (neumonía, sepsis no pulmonar, vasculitis y exacerbación de lesión pulmonar intersticial). La tasa de fracaso fue muy elevada (70%) y en los pacientes con shock fue del 100%. La mortalidad de los pacientes con fracaso de VMNI fue mayor que la mortalidad esperada. Los factores predictores independientes para fracaso fueron la presencia de acidosis metabólica y la hipoxemia severa. El fracaso además se

correlacionaba con una mayor gravedad del proceso, medida mediante índice APACHE III y SOFA.

Yoshida y cols<sup>424</sup>, estudiaron retrospectivamente 47 pacientes consecutivos con diagnóstico de lesión pulmonar aguda, tanto de origen pulmonar como extrapulmonar, que recibieron tratamiento con VMNI. Treinta y tres pacientes (70%) fueron tratados con éxito y pudo evitarse la intubación. Los pacientes que requirieron intubación tuvieron una mayor gravedad al inicio (medida mediante APACHE II) y un menor pH arterial. La frecuencia respiratoria mejoró con la VMNI en el grupo de pacientes con éxito. Los pacientes con éxito de la VMNI presentaron menor mortalidad en UCI y en el hospital que los que fueron finalmente intubados.

En otro estudio observacional, Domenighetti y cols<sup>425</sup>, estudia un grupo de 12 pacientes con SDRA de origen pulmonar (neumonía, casi-ahogamiento y tóxicos pulmonares) sin afectación extrapulmonar, comparándolos con un grupo control, seleccionados mediante apareamiento. Los autores encuentran que la VMNI podría ser usada en pacientes inmunocompetentes con SDRA primario pulmonar, siempre que no exista afectación multiorgánica durante la evolución. La evitación de la intubación se asoció con un “weaning” más rápido y un menor número de complicaciones. Los pacientes con evolución desfavorable con necesidad de intubación, fueron aquellos que desarrollaron bacteriemia y, ocasionalmente, SDOM.

Agarwal y cols<sup>426</sup>, en un estudio observacional prospectivo durante de año y medio de duración, incluyó a pacientes con necesidad de ventilación por insuficiencia respiratoria hipoxémica. Los pacientes fueron clasificados en dos grupos, según la etiología de la insuficiencia respiratoria: pacientes con LPA/SDRA y otras causas. Durante el período de estudio, 287 pacientes fueron ingresados en la UCI, y de ellos 40 fueron tratados de inicio con VMNI, 21 tenían LPA/SDRA, con una  $PaO_2/FiO_2$  de 131. Doce de los 21 pacientes con LPA/SDRA precisaron intubación así como 7 de los 19 pacientes sin SDRA. En el análisis univariante, el único factor asociado con fracaso de la VMNI fue la  $PaO_2/FiO_2$  basal (odds ratio 0,97, Intervalo de confianza del 95 %: 0.95 a 0.99).

Bhadade y cols<sup>427</sup>, analizan 58 pacientes con SDRA de diferentes etiologías, de ellos 17 presentaban estabilidad hemodinámica y una afectación respiratoria con  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200$ , siendo tratados con VMNI. La tasa de fracaso fue del 65%.

Wang y cols<sup>428</sup>, publica un estudio epidemiológico retrospectivo de 146 pacientes con VMNI, de los que 24 eran LPA/SDRA. La tasa de fracaso en este grupo de pacientes era del 83%. En el análisis multivariante, el factor predictivo más importante para fracaso fue el diagnóstico de LPA/SDRA (OR: 33,15, intervalo de confianza al 95%:7,53-205,03).

En una serie retrospectiva, Yu y cols<sup>429</sup>, estudia 64 pacientes con SDRA tras esofagectomía secundaria a cáncer de esófago, 30 de ellos fueron tratados con VMNI. La  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  media fue de 126 y el índice SOFA, al inicio de la VMNI, de 4,3 puntos. El fracaso de la VMNI se observó en 16 pacientes (53%), con una media entre inicio de VMNI e intubación de 3,8 días.

En un estudio prospectivo observacional, Thille y cols<sup>430</sup>, analiza 113 pacientes con fallo respiratorio agudo hipoxémico “de novo”, 82 pacientes con SDRA y 31 no SDRA. Fueron excluidos los pacientes con orden de no intubación. El 44% de los pacientes eran inmunocomprometidos. La tasa de intubación fue del 61% en el grupo SDRA y 35% en el grupo no SDRA. La tasa de fracaso en el grupo SDRA, se incrementaba a medida que la gravedad era mayor, 31% en SDRA leve, 62% en moderado y 84% en grave. La mortalidad fue del 28% en grupo SDRA y 13% en no SDRA. En este estudio no se detectó un incremento de mortalidad relacionada con el retraso en la intubación. Mediante regresión logística los factores relacionados con fracaso de VMNI fueron presencia de cáncer activo, deterioro de consciencia (medido con la escala de coma de Glasgow), shock, bajo nivel de PEEP y SDRA moderado/grave.

Los dos estudios más importantes que distinguen entre SDRA primarios y secundarios en el tratamiento de la VMNI en pacientes con IRA hipoxémica fueron dirigidos por Antonelli. En su primer estudio prospectivo de cohorte multicéntrico, investigaron los factores implicados en el fracaso de la VMNI en estos pacientes. En una población heterogénea, la eficacia general de la VMNI en evitar la intubación fue del 70%. En 86

pacientes con criterios de SDRA la tasa de fracaso fue del 51%, siendo la tasa similar entre SDRA de origen pulmonar como extrapulmonar, aunque la presencia de sepsis al ingreso era un factor predictivo para fracaso de la terapia ventilatoria<sup>249</sup>. Unos años más tarde, el mismo autor lleva a cabo en 3 UCI europeas con amplia experiencia en VMNI, un estudio sobre la efectividad de la VMNI en pacientes con SDRA<sup>330</sup>. Durante un periodo de 2 años, 479 pacientes fueron admitidos con diagnóstico de SDRA. El 69% fueron intubados al ingreso, siendo incluidos en este estudio 147 pacientes. La primera conclusión del estudio es que únicamente el 17% de los pacientes ingresados por SDRA podrían beneficiarse del tratamiento con VMNI. La VMNI mejora el intercambio gaseoso y evita la intubación en 79 casos (54%). El éxito de la VMNI se asociaba con menor tasa de complicaciones infecciosas y mortalidad. La respuesta a la VMNI fue similar en los SDRA de origen pulmonar y extrapulmonar. Los factores predictivos para intubación endotraqueal fue una mayor gravedad (evaluada mediante índice SAPS II), y un mayor nivel soporte ventilatorio. Un SAPS II > 34 y la incapacidad de mejorar la  $PaO_2/FiO_2$  a la hora de iniciada la VMNI ( $PaO_2/FiO_2 < 175$ ) fueron predictores independientes de fracaso. Para los autores, el uso de VMNI en el tratamiento del SDRA grave debería restringirse a aquellos pacientes con estabilidad hemodinámica y debiendo estar estrechamente monitorizados en UCI con amplia experiencia en esta terapia ventilatoria.

Los resultados de los estudios que han evaluado la VMNI en pacientes con IRA hipoxémica, debido a LPA/SDRA y para los que la intubación endotraqueal no es obligatoria de entrada, depende del grado de hipoxia, la presencia de comorbilidades y complicaciones, y del grado de afectación multiorgánica de la enfermedad. La elevada tasa de fracaso de la VMNI sugiere un enfoque prudente en estos pacientes, pudiendo intentarse la VMNI de forma precoz, antes del desarrollo de hipoxemia grave o SDOM, teniendo en cuenta que no debe retrasarse la intubación, si ésta es necesaria. Por otro lado, la VMNI es aconsejable en pacientes inmunodeprimidos, en los que en la intubación es un fuerte predictor de mortalidad.

En general, cuando se utiliza la VMNI en un paciente con IRA hipoxémica, en un intento de evitar la intubación, uno siempre debe tener en cuenta los riesgos

de un retraso inapropiado en la intubación. Demoule y cols<sup>431</sup>, encontró que los resultados de la aplicación de VMNI diferían entre los pacientes con IRA hipoxémica “de novo” (incluyendo principalmente en esta definición a pacientes con lesión pulmonar aguda y SDRA) y los pacientes con fracaso respiratorio crónico agudizado, de causa respiratoria o cardíaca. En el primer supuesto, el fracaso de la VMNI se relacionaba con una mayor mortalidad. Por lo tanto, este hallazgo debe de considerarse como una nota de precaución a la hora de aplicar VMNI en esta indicación clínica.

Finalmente, se podría resumir que el uso de VMNI en el tratamiento de la IRA hipoxémica en pacientes con LPA/SDRA debería de evitarse en pacientes con afectación multiorgánica. Más aún, tampoco debería de utilizarse si existe shock séptico, acidosis metabólica o hipoxemia grave ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ ), a no ser que estas circunstancias se resuelvan rápidamente. La presencia de edad avanzada, elevados niveles de gravedad al ingreso (medido por ejemplo mediante índice SAPS II) o la no mejoría del índice de oxigenación ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 175$ ) a la hora de aplicar VMNI, son buenos predictores de fracaso de VMNI. Sin embargo, algunos de los trabajos anteriormente citados, podría plantear un uso racional de la VMNI en el paciente con esta entidad clínica con afectación respiratoria y estabilidad clínica y en estadios iniciales de la enfermedad (por ejemplo con  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200$ ), y donde el personal que aplique la técnica tenga experiencia en el manejo de la VMNI y del paciente hipoxémico. Se debería de intentar esta terapia en la UCI por si fuera preciso de forma urgente intubación endotraqueal.

## **II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## II.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Pese a las recomendaciones realizadas por numerosas publicaciones, basadas en criterios arbitrarios y no en estudios bien diseñados, nuestra hipótesis de trabajo es que los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica, en su forma más grave, el síndrome de distrés respiratorio agudo, pueden ser tratados de forma efectiva y segura mediante ventilación mecánica no invasiva a presión positiva, teniendo siempre en cuenta la situación y condiciones del paciente.

## II.2. OBJETIVOS

Los objetivos planteados en este trabajo serían:

- Conocer la efectividad de la ventilación no invasiva en el tratamiento de los pacientes con distrés respiratorio.
- Determinar la seguridad, analizando las complicaciones relacionadas con la técnica ventilatoria, de los pacientes analizados.
- Establecer los factores de riesgo relacionado con el éxito o fracaso de la ventilación no invasiva y los relacionados con la mortalidad hospitalaria, en los pacientes con distrés respiratorio.



### **III. MATERIAL Y MÉTODOS**

---



### III.1. MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio, observacional y prospectivo, fue realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario José María Morales Meseguer de Murcia entre junio de 1997 y diciembre del 2012.

La UCI de este centro hospitalario, adscrito al Servicio Murciano de Salud, tiene capacidad para 18 camas, donde se atiende a pacientes críticos en el ámbito de la patología médico-quirúrgica, coronaria y traumatológica.

El proceso de reclutamiento de los pacientes, tuvo como objetivo la detección de pacientes, tanto en el área de urgencias como en el ámbito de la hospitalización de agudos, con el diagnóstico de síndrome de distrés respiratorio susceptible de soporte respiratorio precoz en el marco de la unidad de cuidados intensivos.

---

#### III.1.1. SELECCIÓN DE PACIENTES

Todos los pacientes que de forma consecutiva presentaron criterios de distress respiratorio agudo al ingreso o durante la hospitalización y precisaron soporte ventilatorio no invasivo.

**1.- Criterios de Inclusión:** Se incluyeron todos aquellos pacientes que ingresaron en la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de insuficiencia respiratoria aguda o crónica reagudizada y que a su vez recibieron soporte ventilatorio con VMNI en presencia de las siguientes circunstancias:

- Disnea o dificultad respiratoria grave asociado a:
- Presencia de fracaso respiratorio, definido por:
  - la necesidad de utilización activa de la musculatura respiratoria accesoria (músculos esternocleidomastoideo, intercostales o presencia de respiración paradójica abdominal) o por la existencia de una frecuencia respiratoria mayor de 29 respiraciones por minuto;

- Retención aguda o crónica de CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub> > 45 mm Hg con pH arterial < 7.35);
- Hipoxemia grave definida por la presencia de un índice PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor de 300.

**2.- Criterios de exclusión:** La presencia de las siguientes situaciones supuso la contraindicación del empleo de la VMNI:

- Respiración agónica o parada cardiorrespiratoria inminente.
- Cirugía reciente facial, esofágica o de vía aérea superior.
- Hemorragia digestiva alta activa grave.
- Deterioro hemodinámico secundario a arritmias ventriculares malignas.
- Obstrucción fija y severa de la vía aérea superior.
- Deformidad facial que impide la aplicación de cualquier forma de mascarilla.

No fueron considerados criterios de exclusión las siguientes condiciones clínicas:

- Deterioro del nivel de conciencia debido a hipercápnia y/o hipoxémia.
- Shock, una vez conseguida la estabilidad hemodinámica con fluidoterapia y drogas vasoactivas a dosis bajas (menor de 0.2-0.3 microgramos/kilogramo/minuto de noradrenalina).
- Secreciones respiratorias abundantes, siempre que pudieran ser manejadas de forma conveniente por el enfermo y por el equipo de enfermería.

---

### III.1.2. TIPO DE VENTILADOR, MODO VENTILATORIO E INTERFASE

El soporte ventilatorio fue administrado mediante el empleo de ventiladores específicos para VMNI (BIPAP ST-D™ y VISION™ Ventilatory Support System. Respironics, Inc, Murrysville).

La elección de la interfase aplicada sobre los pacientes, tanto el tipo (nasal, oronasal, facial total y Helmet) como el tamaño de la misma, se realizó en función de las características clínicas, la fisonomía y los niveles de tolerancia a las mismas de cada paciente. Al inicio de la terapia se emplearon, fundamentalmente, interfases oronasales, siendo sustituidas por otro tipo (nasal, facial total o tipo helmet) en función del tipo de fracaso respiratorio y ante la aparición de intolerancia a las mismas o de lesiones cutáneas. Se prestó especial atención en la titulación de las presiones requeridas en cada caso al igual que el nivel de fugas resultante (inferiores a 40-60 litros/minuto como objetivo) con objeto de conseguir niveles de tolerancia adecuados además de minimizar el impacto de las presiones altas sobre la producción de lesiones faciales y sobre los niveles de fuga de la interfase. Además se colocaron apósitos coloides sobre las principales zonas de apoyo de la mascarilla (región frontal y puente nasal) para minimizar, en lo posible, la aparición e intensidad de las lesiones faciales por presión. En aquellos sujetos donde no se consiguió una adecuada adaptación a la técnica se ensayaron, siempre que la situación clínica de cada caso lo permitiera, dosis bajas e intermitentes de sedantes (bolos intravenosos de 2-3 miligramos de morfina o 2-3 miligramos de midazolam). Como medida de profilaxis para la broncoaspiración y para mejorar la ventilación se procedió a colocar la cabecera del paciente en posición semi-incorporada (45°).

La modalidad ventilatoria utilizada fundamentalmente fue BiPAP y, en menor porcentaje, CPAP. Todos los pacientes con deterioro de conciencia, ya sea al inicio o durante la terapia ventilatoria, recibieron tratamiento mediante la modalidad BiPAP. Tanto las interfases como las modalidades ventilatorias, así como los niveles de presión aplicados al paciente, fueron definidas, en cada caso, según el criterio del facultativo responsable del mismo según el protocolo vigente en la Unidad.

---

### III.1.3. PROTOCOLO DE VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA

Todo paciente ingresado en la unidad de cuidados intensivos que cumpliera los criterios de selección previamente definidos se sometió a VMNI.

El protocolo para aplicar VMNI comenzaba con la colocación del paciente en posición semisentada en 45º, la monitorización continua de la pulsioximetría, frecuencia cardiaca y respiratoria, y del resto de constantes vitales (presión arterial, diuresis y temperatura). En aquellos casos en los que existiera alto riesgo de broncoaspiración y/o distensión gástrica se procedió a la colocación de sonda nasogástrica como medida cautelar (como por ejemplo en los pacientes con náuseas o en aquellos con deterioro importante del nivel de conciencia definido por una puntuación en la Escala de Coma de Glasgow (GCS) menor o igual de 10). En estos casos se intentó minimizar la cuantía de las fugas aéreas mediante el empleo de apósitos alrededor de la sonda junto con la monitorización muy estricta de la presión inspiratoria con el objeto de detectar de forma precoz la pérdida de presión secundaria a niveles elevados de fuga aérea.

Así mismo, cuando se indicaba VMNI a un paciente, se procedía a establecer un plan alternativo en caso de fracaso de la terapia. La presencia o no de orden de no intubación se tomaba de acuerdo a las características del proceso patológico del paciente, calidad de vida previa, expectativas de mejoría, y teniendo siempre en cuenta la opinión del propio paciente o de los familiares más cercanos.

En cuanto a la programación, modalidad e interfase aplicada con cada respirador de VMNI se tuvieron en cuenta diversos aspectos clínicos y técnicos:

- Etiología responsable de la descompensación respiratoria.
- Fisonomía del paciente.
- Nivel de tolerancia a la modalidad ventilatoria e interfase aplicada.
- Criterio del facultativo responsable de cada caso.

Al inicio de la terapia, una vez elegida la mascarilla para el paciente, se procedía a la aplicación de la misma de forma manual por parte del médico o enfermera, sin fijación por el arnés, para intentar familiarizar al paciente con la mascarilla sin que supusiese un estrés muy importante. Inmediatamente después se ponía en marcha el ventilador. El modo ventilatorio preferido fue BiPAP, utilizándose únicamente CPAP en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica moderada y sin deterioro de

conciencia y, ante la no mejoría o empeoramiento en la primera hora de terapia se procedía a cambiar a modalidad BiPAP. La ventilación fue iniciada en modo espontáneo/timed, con una frecuencia respiratoria mínima de 12 respiraciones por minuto. La presión positiva inspiratoria en la vía aérea (IPAP) fue iniciada con 12 cm H<sub>2</sub>O. Los niveles de IPAP fueron elevándose de 2 a 3 cm H<sub>2</sub>O cada 2-4 horas, según la tolerancia, para alcanzar un volumen tidal de al menos 7 ml/kg de peso ideal o un valor de pH arterial > 7.30, sin exceder los 25 cm H<sub>2</sub>O. A los pacientes con distrés respiratorio con alteración del nivel de conciencia, el nivel de IPAP al inicio de la terapia ventilatoria era más elevado que en los pacientes sin alteración neurológica, iniciándose con un mínimo de 15 cm H<sub>2</sub>O. La presión positiva espiratoria en la vía aérea (EPAP) fue iniciada a nivel de 5 cm H<sub>2</sub>O, elevándose si era necesario para contrarrestar el nivel de presión positiva a final de la espiración intrínseca, o para tratar la hipoxemia.

La FiO<sub>2</sub> se ajustó para mantener la saturación arterial de oxígeno por encima del 92% con FiO<sub>2</sub> menor de 0.6, siempre que fuera posible. Las muestras de sangre arterial fueron obtenidas en todos los pacientes antes de aplicar VMNI, entre 1 y 2 horas de iniciada la terapia, y posteriormente cada 12 horas o ante un cambio clínico significativo. En aquellos casos en los que se evidenció al inicio de la VMNI cifras elevadas de PaCO<sub>2</sub>, se optó por el empleo de un sistema de válvula exhalatoria tipo plateau (Respironics™, Inc, Murrysville).

Tras unos minutos de VMNI, se procedía a la sujeción de la mascarilla a la cabeza del paciente mediante un arnés, intentando que la presión de sujeción no fuera molesta para el paciente ni presionara de forma excesiva la piel en frente y en nariz. Además, en este momento, se explicaba al paciente como podía quitarse la mascarilla de forma urgente y la forma de pedir ayuda.

Todos los pacientes recibieron VMNI durante al menos las primeras 12 horas tras el ingreso en UCI, intentando mantener 24 horas con mínimas interrupciones para administrar medicación oral o líquidos, si la situación clínica lo permitía. En los pacientes con alteración del nivel de conciencia, la VMNI se mantenía al menos hasta alcanzar 15 puntos en la GCS. Cuando el paciente estaba oxigenado adecuadamente

(saturación de  $O_2 > 95\%$  con  $FiO_2 < 0.4$  ó equivalente) y la frecuencia respiratoria era  $< 24$  respiraciones/minuto y no se objetivaba utilización de musculatura respiratoria accesoria, se procedía al destete mediante 2 estrategias diferentes. En la primera se comenzaba a disminuir el nivel de IPAP y EPAP, en 3 y 2 cm  $H_2O$  cada hora respectivamente, hasta alcanzar presiones de 12 cm  $H_2O$  de IPAP y 5 cm  $H_2O$  de EPAP y si la frecuencia respiratoria y la oxigenación permanecían estables, suspendíamos la terapia ventilatoria. La segunda estrategia suponía que ante un paciente con una mejoría muy evidente y manteniendo los parámetros respiratorios dentro de la normalidad suspendíamos directamente la VMNI. En ambos casos, el paciente una vez destetado del ventilador recibía oxigenoterapia simple a la misma concentración que recibía previamente y se seguía la monitorización estrecha del mismo. Si posteriormente la frecuencia respiratoria se elevaba por encima de 30 respiraciones por minuto, la saturación de oxígeno disminuía por debajo de 90%, o el paciente presentaba sudoración u otra evidencia de esfuerzo respiratorio excesivo, se reiniciaba VMNI con los parámetros ventilatorios previos y se procedía a un “weaning” más lento, alternado de forma intermitente periodos de respiración espontánea con otros con terapia ventilatoria hasta que el paciente podía mantener una respiración espontánea no asistida efectiva o bien fracasaba la terapia no invasiva y procediendo entonces a la intubación del paciente.

En aquellos pacientes en los que se empleó como soporte ventilatorio inicial la CPAP se comenzaba con un nivel de al menos 7 cm  $H_2O$  con incrementos de 1-2 cm  $H_2O$ , según respuesta clínica y analítica, hasta un máximo de 15 cm  $H_2O$ .

---

#### III.1.4. FRACASO DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA

En aquellos casos en los que no se obtuvo una respuesta satisfactoria a la ventilación mecánica no invasiva y no existía orden de no intubación, los pacientes fueron sometidos a intubación endotraqueal y ventilación mecánica convencional. Las causas de intubación endotraqueal eran debidas principalmente a:

- No mejoría o empeoramiento de la IRA, e incluso con riesgo inminente de parada cardiorrespiratoria;

- Frecuencia respiratoria persistentemente > 40 respiraciones por minuto, pese a la optimización de la interfaz y ventilación;
- Fracaso en la mejoría del intercambio gaseoso dentro de las primeras 4-6 horas de terapia ventilatoria (descenso entre 0.05-0.1 del valor previo de pH en relación con incremento de PaCO<sub>2</sub> ó descenso entre 30-50 puntos de la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de su nivel basal al inicio de la terapia);
- Ausencia de mejoría neurológica en paciente con deterioro de conciencia previo a VMNI (ausencia de incremento, en las primeras 4-6 horas de ventilación, de al menos 2 puntos en GCS sobre la basal al inicio de la terapia);
- Deterioro hemodinámico pese a una adecuada fluidoterapia y dosis bajas de agentes vasopresores;
- Aparición de arritmias ventriculares malignas no controladas;
- Imposibilidad para manejar las secreciones bronquiales de forma adecuada;
- Necesidad de cirugía urgente que precisara intubación endotraqueal;
- Intolerancia a la terapia ventilatoria pese a dosis intermitentes de sedantes a baja dosis;
- Aparición de coma no debido a IRA sino a causa estructural.

La ventilación invasiva se realizó mediante tubos endotraqueales (Mallinckrodt Hi-Lo; Mallinckrodt Laboratorios, Athlone, Ireland) vía oral y los ventiladores utilizados fueron muy diversos dependiendo de la disponibilidad de los mismos. Inicialmente, tras la intubación endotraqueal, los pacientes fueron ventilados en la modalidad asistida/controlada, precisando sedación y analgesia en perfusión continua para mantener una adecuada sincronía con el ventilador.

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

- Evidencia clínica de resolución o mejoría de la enfermedad subyacente;

- Corrección de la hipoxemia arterial:  $\text{PaO}_2 > 60$  mm Hg con  $\text{FiO}_2 \leq 40\%$  y  $\text{PEEP} \leq 5$  cm  $\text{H}_2\text{O}$ ;
- Ausencia de fiebre ( $>38^\circ\text{C}$ ) o hipotermia ( $<35^\circ\text{C}$ );
- Hemoglobina sanguínea  $> 8$  gramos por decilitro;
- Estabilidad hemodinámica;
- Nivel de conciencia conservado, sin efectos residuales de la sedación.

Una vez cumplidos todos los criterios anteriores se intentaba el destete del ventilador generalmente mediante prueba en T diaria. Se procedía a retirar la VMI ante la ausencia, dentro de un máximo de 2 horas, de cualquiera de los siguientes signos de intolerancia durante la desconexión:

- Frecuencia respiratoria  $> 35$  respiraciones por minuto;
- Saturación arterial de  $\text{O}_2$  por pulsioximetría  $<90\%$  con  $\text{FiO}_2 \geq 0.4$ ;
- Frecuencia cardíaca  $> 140$  o  $< 50$  latidos por minuto;
- Presión arterial sistólica  $> 200$  o  $< 70$  mm Hg;
- Disminución del nivel de conciencia, agitación o diaforesis.

Signos clínicos sugestivos de fatiga muscular respiratoria y/o aumento del trabajo respiratorio, como el uso de músculos respiratorios accesorios, movimiento paradójico del abdomen o retracción de los espacios intercostales llevaba a la extubación del paciente y a la administración de oxígeno a través de una mascarilla convencional. La no tolerancia de la prueba en T hacía que se reiniciara la VM en modo asistido o presión de soporte y se realizaban pruebas diarias en T hasta la extubación del paciente.

---

#### III.1.5. TRATAMIENTO COADYUVANTE

Además del apoyo ventilatorio, todos los pacientes recibieron tratamiento médico estándar para las diferentes patologías responsables del episodio de insuficiencia

respiratoria, así como de las medidas habituales de profilaxis del paciente crítico (Enoxaparina para la prevención de la enfermedad tromboembólica; Omeprazol o Ranitidina para la prevención de la aparición de úlceras de estrés), a menos que, existieran contraindicaciones específicas para su empleo y, siempre bajo criterio del médico responsable de cada enfermo. Las variaciones sobre el tratamiento médico inicial fueron consecuencia dinámica de la evolución de los diferentes perfiles hemodinámicos, respiratorios, metabólicos y clínicos.

Del mismo modo, en aquellos pacientes con riesgo elevado de presentar úlceras por decúbito, se programaron cambios posturales y/o colchón antiescaras, según protocolo de cuidados de enfermería.

El tipo de alimentación, natural o artificial, los requerimientos nutricionales y la vía de administración se individualizaron en cada caso, en función de las características clínicas de los pacientes.

---

#### III.1.6. EFECTIVIDAD DE LA VMNI

El éxito de la VMNI fue definido como la evitación de la intubación endotraqueal en un paciente con función neurológica normal y que, además, es dado de alta a planta de hospitalización, permaneciendo vivo, consciente y sin precisar nuevamente VMNI, al menos durante 24 horas.

La intolerancia a la terapia fue definida si el paciente era incapaz de cooperar con la técnica ventilatoria, bien por presentar claustrofobia a la mascarilla intentando quitársela, o bien por no tolerar la presión del aire administrado por el ventilador.

La supervivencia del paciente fue definida como la presencia de alta hospitalaria vivo a domicilio.

---

#### III.1.7. VARIABLES ESTUDIADAS

Fueron recogidas variables de carácter demográfico, clínico, analítico y relacionadas con el proceso evolutivo de los pacientes, de tal forma que, al ingreso y durante su estancia se registraron de forma horaria variables vitales como frecuencia respiratoria,

frecuencia cardiaca, tensión arterial sistólica y diastólica, saturación arterial continua medida por pulsioximetría, nivel de consciencia según la escala de coma de Glasgow, temperatura corporal y diuresis.

Desde el punto de vista técnico, se registraron la duración de la terapia respiratoria (horas o días bajo VMNI) así como los parámetros que se programaron en el respirador de VMNI (CPAP ó BiPAP, IPAP, EPAP, Frecuencia mínima mandatoria, fugas y FiO<sub>2</sub>).

El grado de severidad y fracaso orgánico de los pacientes se estimó mediante el empleo de varias escalas de gravedad tales como el APACHE II, SAPS II e índice SOFA. El índice SOFA consiste en un sistema de puntuación que valora el grado de disfunción o afectación de órganos: respiratorio, cardiovascular, renal, hepático, hematológico y neurológico (Tabla 7).

De esta manera, para la obtención de la puntuación correspondiente al índice SOFA se tuvieron en cuenta los peores resultados extraídos durante toda la estancia del paciente en la unidad de cuidados intensivos. Sin embargo, en el caso del SAPS II y el APACHE II se consideraron los peores resultados obtenidos en las primeras 24 horas de estancia en la unidad.

Desde el punto de vista analítico, se extrajeron a diario o cuando la situación clínica del paciente lo requería, muestras para determinar tanto los parámetros de la gasometría como los niveles de iones, glucosa, urea, creatinina, transaminasas, albúmina, bilirrubina, leucocitos, hematíes, hemoglobina, hematocrito, plaquetas, coagulación y enzimas miocárdicas (si eran necesarias) entre otras.

Se realizaron radiografías de tórax de forma diaria, o siempre que la situación del enfermo lo requiriera, a todos aquellos pacientes que así las precisaran según indicación consensuada del equipo médico.

Además se registraron las complicaciones relacionadas con la VMNI (lesión cutánea, sequedad de mucosas, vómitos, distensión gástrica, broncoaspiración, disconfort/intolerancia, necesidad de medicación para la intolerancia, aparición de tapón mucoso, neumonía nosocomial, neumotórax y otras).

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

**Tabla 7. Índice SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)**

Sistema	0	1	2	3	4
<b>Respiratorio</b>					
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	>400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 con VM	≤ 100 con VM
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	>301	221-301	142-220	67-141	< 67
<b>Hemodinámico</b>					
TA media mm Hg	Normal	< 70	Dopamina < 5 Dobutamina	Dopamina > 5 NA < 0,1	Dopamina >15 NA > 0,1
<b>Renal</b>					
Creatinina mg/dl	< 1,2	1,2-1,9	2-3,4	3,5-3,9 Diuresis <500	Diuresis <200
<b>Hepático</b>					
Bilirrubina mg/dl	< 1,2	1,2-1,9	2-2,59	6-11,9	> 12
<b>Hematológico</b>					
Plaquetas	>150.000	≤150.000	≤100.000	≤ 50.000	≤ 20.000
<b>Neurológico</b>					
Escala Coma Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6

El cálculo del valor del componente respiratorio se realiza preferentemente mediante la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, utilizándose la relación SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> cuando no se realizan gases arteriales. NA: noradrenalina. La dosis de fármacos vasoactivos se expresan en microgramos por kilogramo y por minuto. La diuresis se expresa como mililitros al día)

Las variables estudiadas y sus definiciones han sido:

**Año de ingreso:** Variable cualitativa ordenada. Definida como el año en que un paciente ingresa en UCI.

**Mes de ingreso:** Variable cualitativa ordenada. Definida como el mes en que un paciente ingresa en UCI.

**Etiología del SDRA.** Variable cualitativa. Se define como el diagnóstico que en el informe de alta es la causa del SDRA

**Forma de SDRA.** Variable categórica dicotómica. Se definen dos formas de SDRA: de etiología pulmonar y extrapulmonar. Esta variable es consecuencia de la etiología del SDRA.

**Tipo de SDRA:** Variables categóricas que definen diferentes etiologías del SDRA:

- Post-quirúrgico. Definido como antecedente de intervención quirúrgica mayor, necesitando intubación y anestesia general.
- Post-infeccioso. Definido como la sospecha/confirmación de un infección grave que influya en el desarrollo de la LPA.
- Post-traumático. Definido como el síndrome desarrollado en el marco de un politraumatismo grave.

**Edad:** Variable cuantitativa discreta. Definida como la edad, medida en años, de los pacientes ingresados en UCI.

**Género:** Variable categórica dicotómica. Definida por la condición masculina o femenina del paciente ingresado en UCI.

**APACHE II:** Variable cuantitativa discreta. Definido por el valor obtenido al calcular, mediante este sistema, el grado de severidad del paciente durante las primeras 24 horas de estancia en UCI.

**SAPS II:** Variable cuantitativa discreta. Definido por el valor obtenido al calcular, mediante este índice, el grado de severidad del paciente durante las primeras 24 horas de estancia en UCI.

**Diabetes Mellitus.** Variable categórica dicotómica. Definida por la presencia o no de diagnóstico previo de diabetes mellitus en los pacientes incluidos en el estudio.

**Inmunosupresión:** Variable categórica dicotómica. Definida por la existencia o no de cualquier causa que produzca una disminución de las defensas orgánicas ante la

infección, previa al ingreso en UCI: Tratamiento con inmunosupresores, radioterapia, esteroides durante un largo periodo de tiempo o a dosis elevadas, o una enfermedad suficientemente avanzada como para suprimir las defensas (enfermedad hematológica maligna o cáncer de órgano sólido diseminado) no ligado al síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida.

**EPOC:** Variable categórica dicotómica. Definida como la presencia o no de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

**Patología respiratoria crónica:** Variable categórica definida por el diagnóstico de proceso respiratorio crónico, como antecedente patológico, en los pacientes ingresados en UCI.

**Fumador:** Variable categórica dicotómica. Definida por la presencia o no al ingreso de consumo activo de tabaco.

**Exfumador:** Variable categórica dicotómica. Definida por la constatación de la suspensión del hábito tabáquico durante, como mínimo, los 12 meses previos.

**SIDA:** Variable categórica dicotómica. Definida por la presencia o no de diagnóstico previo de síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida.

**Enfermedad neoplásica maligna:** Variable categórica dicotómica. Definida por la presencia de proceso neoplásico “no curado” como cáncer de órgano sólido diseminado, linfoma, leucemia y mieloma múltiple.

**Shock al ingreso:** Variable categórica dicotómica. Se define como la presencia o no de hipotensión e hipoperfusión tisular, con necesidad de fármacos vasoactivos.

**Procedencia:** Variable categórica dicotómica. Definida por las diferentes ubicaciones desde las cuales los pacientes ingresaron en UCI como:

- ❖ Urgencias;
- ❖ Planta de hospitalización.

**Días ingreso previo:** Variable cuantitativa discreta. Definida como los días en que el paciente estaba ingresado previamente en el hospital antes de su ingreso en UCI.

**Tipo de respirador empleado:** Variable categórica dicotómica. Definida por el tipo de respirador de VMNI utilizado:

- ❖ BiPAP ST-D™;
- ❖ BiPAP VISION™.

**Modo ventilatorio:** Variable categorica dicotómica. Definida como el modo ventilatorio utilizado duranten la VMNI:

- ❖ CPAP;
- ❖ BiPAP.

**IPAP:** Variable cuantitativa continua. Se define como la presión positiva durante la inspiración medida en mm Hg bajo VMNI. En el estudio se determinan dos niveles de IPAP:

- ❖ **IPAP al inicio:** Nivel de IPAP durante la primera hora de VMNI;
- ❖ **IPAP máxima:** Nivel de IPAP más elevado durante la VMNI.

**EPAP:** Variable cuantitativa continua. Definida como la presión positiva, medida en mm Hg, programada al final de la espiración bajo VMNI. En el estudio se determinan dos niveles de EPAP:

- ❖ **EPAP al inicio:** Nivel de EPAP durante la primera hora de VMNI;
- ❖ **EPAP máxima:** Nivel más elevado de EPAP durante la VMNI.

**FiO<sub>2</sub>:** Variable cuantitativa continua. Se define como la fracción inspirada de oxígeno medida en tanto por ciento. En el estudio se determinan dos niveles de FiO<sub>2</sub>:

- ❖ **FiO<sub>2</sub> al inicio:** Nivel de FiO<sub>2</sub> durante la primera hora de VMNI;
- ❖ **FiO<sub>2</sub> máxima:** Nivel más elevado de FiO<sub>2</sub> durante la VMNI.

**Días de VMNI:** Variable cuantitativa continua. Definida por los días durante los cuales el paciente recibe VMNI.

**Horas de VMNI:** Variable cuantitativa continua. Se define como el sumatorio del total de horas bajo tratamiento con VMNI.

**Escala de Coma de Glasgow:** Variable cuantitativa discreta. Definida por la puntuación obtenida para valoración del nivel de conciencia empleando la escala de Glasgow. La medición se realiza en dos momentos durante el estudio:

- ❖ Al inicio de la VMNI;
- ❖ A la hora de iniciada la VMNI.

**Presión arterial media:** Variable cuantitativa continua definida como el valor de la presión arterial media. La medición se realiza en dos momentos del estudio:

- ❖ Al inicio de la VMNI
- ❖ A la hora de iniciada la VMNI

**Frecuencia cardiaca:** Variable cuantitativa discreta. Definida como el número de latidos cardiacos por minuto. La medición se realiza en dos momentos del estudio:

- ❖ Al inicio de la VMNI;
- ❖ A la hora de iniciada la VMNI.

**Frecuencia respiratoria:** Variable cuantitativa discreta. Definida por el número de respiraciones por minuto. La medición se realiza en dos momentos del estudio:

- ❖ Al inicio de la VMNI;
- ❖ A la hora de iniciada la VMNI.

**pH arterial:** Variable cuantitativa continua. Definida como el logaritmo decimal de la concentración molar de los iones hidrógeno en sangre arterial. La medición se realiza en dos momentos del estudio:

- ❖ Al inicio de la VMNI;
- ❖ A la hora de iniciada la VMNI.

**PaCO<sub>2</sub>:** Variable cuantitativa continua. Se define por los niveles de presión arterial de dióxido de carbono medidos en mm Hg. La medición se realiza en dos momentos del estudio:

- ❖ Al inicio de la VMNI,
- ❖ A la hora de iniciada la VMNI.

**PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>:** Variable cuantitativa continua. Definida por el cociente resultante entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno. La medición se realiza en dos momentos del estudio:

- ❖ Al inicio de la VMNI;
- ❖ A la hora de iniciada la VMNI.

**Bicarbonato sérico:** Variable cuantitativa continua. Definida por el nivel de bicarbonato en suero. La medición se realiza en dos momentos del estudio:

- ❖ Al inicio de la VMNI;
- ❖ A la hora de iniciada la VMNI.

**Complicaciones:** Variable categórica dicotómica. Definida por la aparición de complicaciones derivadas del empleo de VMNI. Las posibles complicaciones asociadas a VMNI se clasifican como variables categóricas dicotómicas:

**Lesión cutánea nasofrontal:** Aparición de lesión en área facial en las zonas de presión de la mascarilla. Medición objetiva mediante visión directa.

**Irritación ocular:** Enrojecimiento y/o prurito conjuntival. Medición subjetiva y objetiva mediante visión directa.

**Distensión gástrica:** Aumento del aire en el estómago. Medición subjetiva y objetiva (medición perímetro abdominal a nivel de epigástrico, valoración del aire gástrico en la radiografía simple).

**Vómito:** Emisión activa de contenido gástrico durante la VMNI. Medición objetiva mediante visión directa.

**Broncoaspiración:** Aspiración del contenido gástrico, tras vomito, al aparato respiratorio inferior. Medición objetiva mediante visión directa tras intubación endotraqueal.

**Tapón mucoso faríngeo:** Aparición de un tapón/masa a nivel faríngeo por encima de las cuerdas vocales, y que impide una adecuada ventilación e intubación endotraqueal. Medición objetiva mediante visión directa.

**Claustrofobia:** Sensación de malestar que dificulta la ventilación debida a la mascarilla o al flujo de gas del ventilador. Medición subjetiva.

**Intolerancia total:** Decisión de interrumpir la terapia ventilatoria no invasiva debido a incapacidad por parte del paciente para prestar una adecuada colaboración o el rechazo de la mascarilla. Medición subjetiva.

**Neumotórax:** Aparición de aire en cavidad pleural. Medición objetiva mediante visión directa (radiografía simple de tórax)

**Infección pulmonar:** Aparición de un infiltrado pulmonar persistente, que no se modifica con la fisioterapia respiratoria, acompañado de síndrome infeccioso por el que se prescribe antibioterapia. Medición objetiva (anamnesis y pruebas complementarias).

**Otras:** Se recogen otras complicaciones muy esporádicas que puedan presentarse.

**Necesidad de intubación endotraqueal:** Variable categórica. Definida por la necesidad de intubación en un paciente con fracaso de la VMNI.

**Motivo de la Intubación:** Variable categórica. Definida por el desencadenante de la necesidad de Intubación:

- ❖ Persistencia o empeoramiento de la IRA;
- ❖ Shock;
- ❖ Coma estructural;
- ❖ Parada Cardiorrespiratoria;
- ❖ Necesidad de cirugía bajo anestesia general;
- ❖ Imposibilidad de manejo de secreciones respiratorias abundantes;
- ❖ Otros motivos.

**Momento de la intubación:** Variable cuantitativa continua. Definida por los días transcurridos entre el inicio de VMNI y el momento de la intubación.

**Duración de ventilación invasiva:** Variable cuantitativa continua. Definida por los días durante los cuales los pacientes precisaron ventilación invasiva.

**Índice SOFA:** Variable cuantitativa discreta. Definida por el valor obtenido como sumatorio de la afectación de los diferentes sistemas orgánicos incluidos en este índice de fracaso multiorgánico. El índice SOFA analizado ha sido el máximo desarrollado durante su estancia en UCI en dos momentos diferenciados:

- ❖ máximo nivel de SOFA durante VMNI;
- ❖ máximo nivel de SOFA durante VMI.

**Afectación cardiovascular:** Variable categórica. Definida en el contexto del índice SOFA. Para cada paciente se registró la peor puntuación obtenida para sistema cardiovascular durante su estancia en UCI. Se ha registrado el nivel de afectación orgánica tanto durante el periodo de VMNI como de VMI.

**Afectación hematológica:** Variable categórica definida en el contexto del índice SOFA. Para cada paciente se registró la peor puntuación obtenida para parámetros hematológicos durante su estancia en UCI. Se ha registrado el nivel de afectación orgánica tanto durante el periodo de VMNI como de VMI.

**Afectación hepática:** Variable categórica. Definida en el contexto del índice SOFA. Para cada paciente se registró la peor puntuación obtenida para función hepática durante su estancia en UCI. Se ha registrado el nivel de afectación orgánica tanto durante el periodo de VMNI como de VMI.

**Afectación neurológica:** Variable categórica. Definida en el contexto del índice SOFA. En cada paciente se registró el peor índice neurológico calculado durante su estancia en UCI. Se ha registrado el nivel de afectación orgánica tanto durante el periodo de VMNI como de VMI.

**Afectación renal:** Variable categórica. Definida en el contexto del índice SOFA. Para cada paciente se tuvo en consideración el peor índice de función renal obtenido durante su estancia en UCI. Se ha registrado el nivel de afectación orgánica tanto durante el periodo de VMNI como de VMI.

**Afectación respiratoria:** Variable categórica. Definida como la afectación respiratoria calculada mediante el índice SOFA. En cada paciente se constató el peor índice respiratorio obtenido durante su estancia en UCI. Se ha registrado el nivel de afectación orgánica tanto durante el periodo de VMNI como de VMI.

**Orden de no intubación:** Variable categórica. Definida por la presencia de orden de no intubación dada a un paciente en el curso del ingreso en la UCI.

**Motivo de la orden de no intubación:** Variable categórica. Definida por la presencia de algunas de las siguientes entidades patológicas:

- ❖ Enfermedad maligna hematológica. Síndrome mielodisplásico, leucemia, linfoma o mieloma múltiple;
- ❖ Cáncer de órgano sólido diseminado;
- ❖ SIDA en fase terminal;
- ❖ Insuficiencia cardíaca congestiva en fase terminal;
- ❖ Enfermedad respiratoria crónica en fase terminal;

- ❖ Enfermedad neurológica crónica discapacitante;
- ❖ Discapacidad muscular crónica;
- ❖ Cirrosis avanzada;
- ❖ Múltiples patologías crónicas discapacitantes.

**Estancia UCI:** Variable cuantitativa continua. Definida como el número de días que el paciente permaneció ingresado en UCI.

**Estancia Hospitalaria:** Variable cuantitativa continua. Definida como el número de días que el paciente permaneció ingresado en el hospital.

**Múltiple necesidad VMNI:** Variable cualitativa. Definida como nueva necesidad de VMNI tras la resolución o mejoría del episodio que motiva la aplicación de VMNI. Puede producirse por la causa inicial del fallo respiratorio o por una complicación.

**Reingreso:** Variable categórica. Definida como la necesidad de un nuevo ingreso en la UCI tras ser dado de alta a planta y antes del alta hospitalaria por insuficiencia respiratoria.

**Evolución en UCI:** Variable categórica dicotómica. Definida por el estado al alta de UCI:

- ❖ Vivo;
- ❖ Muerto.

**Mortalidad Hospitalaria:** Variable categórica dicotómica. Definida por el estado al alta del hospital:

- ❖ Vivo;
- ❖ Muerto.

**VMNI en planta:** Variable cualitativa dicotómica. Se define como la necesidad de iniciar VMNI en planta de hospitalización, tras el alta de la UCI.

**Retraso en la intubación endotraqueal:** Variable cuantitativa continua. Definida como el tiempo, medido en días, entre el inicio de la VMNI y el momento de la intubación endotraqueal.

---

#### III.1.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas se expresan como medias  $\pm$  desviación estándar, rango y mediana, las categóricas como porcentajes. El análisis de la relación entre dos variables categóricas se realizó mediante la prueba de  $Ji^2$  de Pearson o el test exacto de Fisher, y el test  $Ji^2$  de tendencia lineal si al menos una de las variables estaba ordenada. La prueba de Kolmogorov-Smirnov fue utilizado para identificar variables con distribución normal. Si era así, la comparación entre una variable cualitativa de 2 opciones y una cuantitativa se realizaba mediante la prueba de la t de Student para datos independientes, siendo aplicada una prueba de comparación de medias apareadas para comparar las variables de los pacientes antes y después de aplicar la terapia ventilatoria. Las variables sin distribución normal fueron comparadas utilizando pruebas no paramétricas: Prueba de Mann-Whitney para datos independientes y Wilcoxon para datos apareados. Se realizará análisis de supervivencia de la mortalidad al año de evolución aplicándose la prueba de Log Rank para la comparación entre grupos de pacientes. Todos los análisis se realizaron mediante contraste bilateral, y se consideraron como significativos los valores de p igual o inferior a 0.05. Por último, las variables que en el modelo univariante resultaron significativas fueron incluidas en un modelo de regresión logística. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete informático SPSS versión 22.0 para Windows (SPSS; Chicago, IL).



## **IV. RESULTADOS**

---



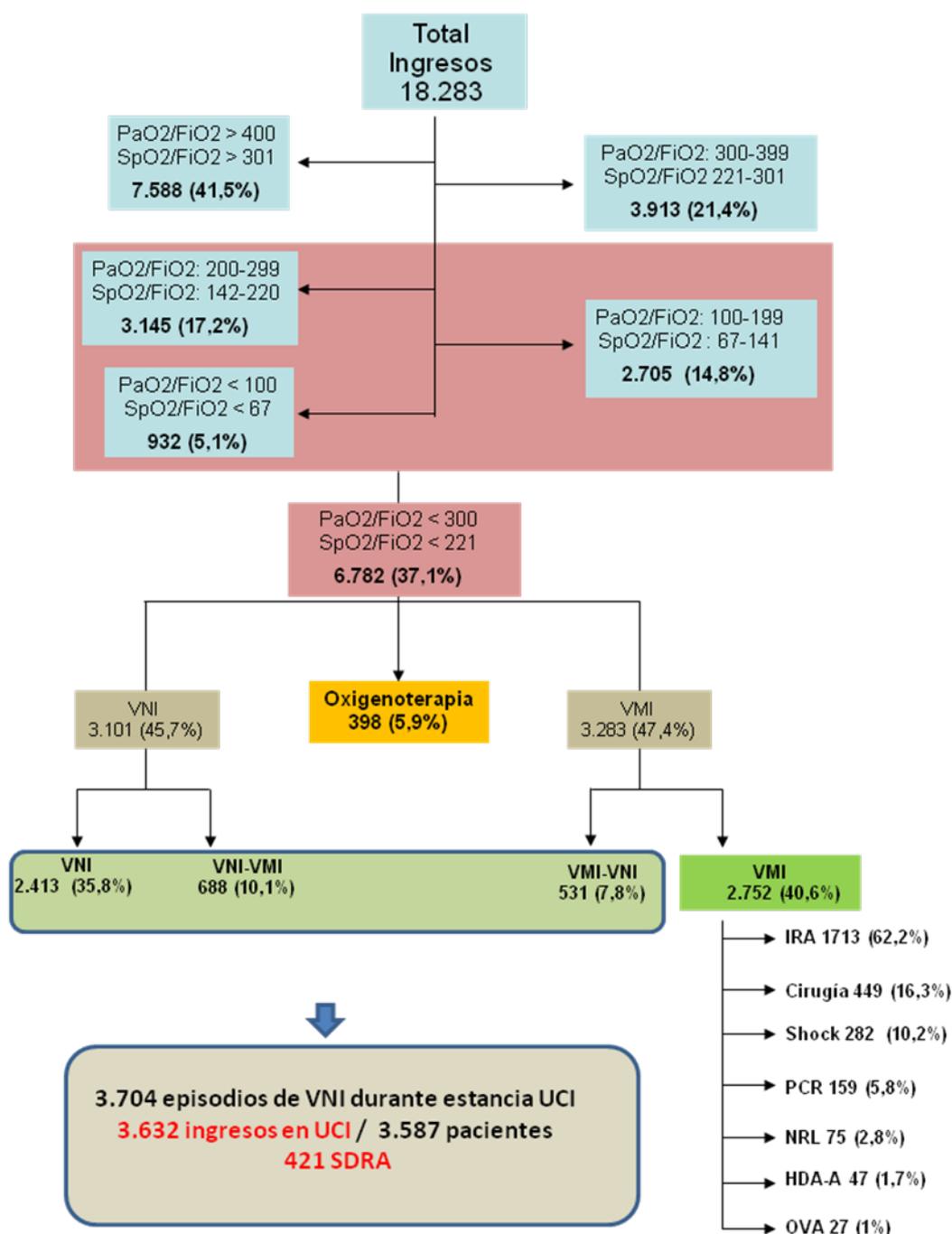
## IV.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS

### IV.1.1. PACIENTES ESTUDIADOS

Durante el periodo de estudio han sido ingresados en la UCI 18.383 pacientes, la relación entre los pacientes y la situación respiratoria durante la estancia en UCI viene representada en la figura 4. Del total de ingresos, 7.588 (41,5%) no presentaban hipoxia ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  mayor de 400 ó  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$  mayor de 301 (grado 0 de la clasificación SOFA), 3.913 (21,4%) presentaban una  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  entre 300 y 399 ó  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$  entre 221 y 301 (grado 1 de la clasificación SOFA), 3.145 (17,2%) la  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  era entre 200 y 299 ó  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$  entre 142 y 220 (grado 2 de la clasificación SOFA), 2.705 (14,8%) tenían una  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  entre 100 y 199 ó  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$  entre 67 y 141 (grado 3 de la clasificación SOFA) y, finalmente, 932 (5,1%) una  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  menor de 100 ó  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$  menor de 67 (grado 4 de la clasificación SOFA).

De los 6.782 pacientes con insuficiencia respiratoria aguda (grado 2 a 4 de la clasificación SOFA) que inicialmente recibieron tratamiento con oxigenoterapia simple, fueron ventilados de forma invasiva 3.283 (47,4 % de los que presentaban  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ ), recibieron inicialmente ventilación no invasiva 3.101 (45,7%), ambas modalidades 1.219 (17,9%) y, por último, 398 pacientes (5,9%) pudieron ser manejados únicamente con oxigenoterapia sin precisar soporte ventilatorio. Por tanto, 3.632 pacientes ingresados en UCI recibieron VMNI (53,5% de los que presentaban insuficiencia respiratoria aguda grado 2 a 4 de la clasificación SOFA y 19,9% del total de pacientes ingresados en UCI). Los motivos por los que los pacientes que recibieron ventilación invasiva no fueron previamente ventilados de forma no invasiva viene reflejado en la figura 4.

Estos 3.632 ingresos en UCI que recibieron VMNI durante su estancia en UCI, se corresponden con 3.587 pacientes, debido a que 45 pacientes han precisado reingreso para aplicar VMNI. Además algunos pacientes han precisado varios episodios de VMNI por diferente causa etiológica durante su estancia en UCI. Así, de los episodios de VMNI en UCI, 3.479 pacientes han recibido VMNI en una sola ocasión, 105 pacientes a los que se les ha aplicado VMNI en dos ocasiones y a 5 pacientes en tres ocasiones.



**Figura 4. Distribución de los pacientes según la función respiratoria.** (PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno; FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno; SpO<sub>2</sub>: Saturación arterial de oxígeno medida por pulsoximetría; VMNI: ventilación no invasiva; VMI: Ventilación mecánica invasiva; VMNI-VMI: Ventilación no invasiva inicial y posterior ventilación invasiva por fracaso; VMI-VMNI: ventilación mecánica invasiva inicial y posterior VMNI en la post-extubación; IRA: Insuficiencia respiratoria aguda; NRL: Neurológicos; PCR: parada cardíaca; HDA-A: hemorragia digestiva alta activa; OVA: Obstrucción vía aérea).

## IV.1.2. FECHA DE INGRESO

La distribución de los pacientes estudiados según el momento, año y mes, de ingreso viene representada en las siguientes tablas (Tabla 8 y 9).

El porcentaje más elevado de pacientes ingresados ha sido durante el año 2001, con un 9,7 % del total. En relación con los meses del año, el mayor porcentaje de pacientes ingresados se produce durante los meses de enero (11,2%), marzo (10,2%) y mayo (10,0%).

**Tabla 8. Distribución de los pacientes según el año**

Año Ingreso	n	%
1997	14	3,3
1998	17	4,0
1999	11	2,6
2000	26	6,2
2001	41	9,7
2002	38	9,0
2003	35	8,3
2004	24	5,7
2005	35	8,3
2006	30	7,1
2007	15	3,6
2008	18	4,3
2009	26	6,2
2010	33	7,8
2011	26	6,2
2012	32	7,6

(Los resultados se expresan como números de casos y porcentajes)

**Tabla 9. Distribución de los pacientes según mes de estudio**

Mes Ingreso	n	%
Enero	47	11,2
Febrero	35	8,3
Marzo	43	10,2
Abril	36	8,6
Mayo	42	10,0
Junio	35	8,3
Julio	22	5,2
Agosto	23	5,5
Septiembre	40	9,5
Octubre	33	7,8
Noviembre	32	7,6
Diciembre	33	7,8

(Los resultados se expresan como números de casos y porcentajes)

#### IV.1.3. ETIOLOGÍA DE LA SDRA

El origen del SDRA que motiva la necesidad de ventilación mecánica en los pacientes ingresados en UCI se agrupa inicialmente en 2 categorías, según tuviesen un origen pulmonar, que ocurre en 196 pacientes (46,6%) o extrapulmonar, que se presenta en 225 pacientes (53,4%).

El SDRA era de etiología infecciosa en 334 casos (79,3%), relacionado con intervención quirúrgica en 83 casos (19,7%) y secundario a traumatismo en 18 casos (4,3%) (Tabla 8). La localización de la etiología infecciosa era respiratoria en 177 (42%), abdominal en 79 (18,3%), urinaria en 26 pacientes, localizada en partes blandas y piel en 19 pacientes (4,7%) (Tabla 10).

**Tabla 10. Etiología de SDRA**

Etiología	n	%
Infeccioso / séptico	334	79,3
Urinario	26	6,2
Abdominal	79	18,3
Respiratorio	177	42
Partes blandas / piel	19	4,7
Otros	33	28,5
Postquirúrgico	83	19,7
Traumático	18	4,3

(Los resultados se expresan como número de casos y porcentajes.

SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo)

#### IV.1.4. EDAD, GÉNERO Y NIVEL DE GRAVEDAD

La edad media de los pacientes estudiados era de  $58,2 \pm 19,7$  años con un rango entre 12 y 91, y mediana de 63.

Predominaba el género masculino, con 249 hombres (59,1%) y 172 eran mujeres (40,9%). La edad media es similar entre ambos grupos, hombres  $59,1 \pm 19,5$  frente a  $56,8 \pm 20$  años en mujeres ( $p = 0,228$ ).

El nivel de gravedad medido en las primeras 24 horas de estancia en UCI fue analizado mediante los índices APACHE II y SAPS II. El valor medio del índice APACHE II era de  $22 \pm 8$ , con un rango entre 8 y 53, y una mediana de 21. El valor medio del índice SAPS II era de  $48 \pm 15,5$ , con un rango entre 16 y 107, y una mediana de 46.

#### IV.1.5. ANTECEDENTES Y COMORBILIDAD

Con frecuencia los pacientes estudiados presentaban antecedentes y comorbilidades de interés. El diagnóstico previo de diabetes mellitus lo presentaban 84 pacientes (20%), consumo de tabaco en el momento de ingreso estaba presente en 102 (24,2%) y se definían como ex-fumador, de más de 1 año, 126 pacientes (29,9%). Antecedentes de patología respiratoria crónica lo mostraban 48 pacientes (11,4%), de

los cuales 39 estaban diagnosticados de EPOC (9,3%), 33 tipo bronquitis crónica y el resto tipo enfisema. Un total de 48 pacientes (11,4%) presentaban disnea crónica previa al ingreso. De éstos, 6 pacientes presentaban disnea a grandes esfuerzos, 19 disnea a moderados, 21 a mínimos esfuerzos y, únicamente 2 pacientes presentaban disnea de reposo. Precisaban oxigenoterapia domiciliaria 18 pacientes (4,3%) y sólo 3 pacientes (0,7%) precisaban VMNI domiciliaria. De los 48 pacientes con patología respiratoria crónica, 28 pacientes habían sido ingresados previamente en una unidad de cuidados intensivos y 8 de ellos (1,9%) habían recibido tratamiento con soporte ventilatorio. En 17 pacientes se produjo un ingreso hospitalario durante el año previo.

Noventa y ocho pacientes (23,3%) estaban diagnosticados de alguna forma de cáncer no curado, 24 eran cáncer de órgano sólido diseminado (24,5%), 18 linfomas (18,4%), 48 leucemias (49,0%) y 8 casos de mieloma múltiple (8,2 %). Había 11 casos de SIDA (2,6%) y en total, inmunosupresión grave lo presentaban 141 casos (33,5%).

En el momento de recibir VMNI, 164 pacientes (39,0%) estaban en situación de shock. Orden de no intubación (ONI) fue establecida en 65 pacientes (15,4%). El motivo para ello es mostrado en la tabla 11.

**Tabla 11. Motivo para la aplicación de Orden de No Intubación**

Motivo de ONI	n	%
Insuficiencia respiratoria crónica	11	16,9
Insuficiencia cardíaca congestiva	7	10,8
Enfermedad neurológica crónica	21	35,1
Cáncer diseminado	8	12,3
Enfermedad hematológica	14	21,5
Cirrosis	2	3,1

(Los resultados se expresan como números de casos y porcentajes. ONI: orden de no intubación; SIDA: síndrome de la inmunodeficiencia adquirida)

## IV.1.6. PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES

La distribución de los pacientes según su lugar de procedencia es poco homogénea, 129 (30,6%) procedían del área de urgencias y el resto, 292 (69,4%) de planta de hospitalización. Los pacientes procedentes de planta permanecieron en ella  $9,8 \pm 13,8$  días, rango 1 a 108 y mediana de 5 y, primer y tercer cuartil de 2 y 12 días respectivamente, antes de su admisión en UCI.

## IV.1.7. VENTILADORES, MODOS, PARÁMETROS VENTILATORIOS Y DURACIÓN DE LA VMNI

En el estudio fueron utilizados tres ventiladores, el ventilador BiPAP VISION en 396 pacientes (94,1%), el ventilador Carina® de Dräger en 2 pacientes (0,5%) y el modelo BiPAP ST-D en 23 (5,5%).

El modo ventilatorio utilizado fue BIPAP en 388 pacientes (92,2%) y en 33 (7,8%) se inició el apoyo ventilatorio mediante CPAP. Los parámetros ventilatorios utilizados al inicio (durante la primera hora) y los valores máximos alcanzados, así como la duración de la VMNI, en días y horas, están representados en la tabla 12.

**Tabla 12. Parámetros ventilatorios, de oxigenación y duración de la VMNI**

	Media $\pm$ DE	Rango	Mediana
IPAP inicio (cm H <sub>2</sub> O)	15 $\pm$ 1,42	12 - 20	14
EPAP inicio (cm H <sub>2</sub> O)	7,5 $\pm$ 0,9	5 - 13	7
FiO <sub>2</sub> inicio (%)	75 $\pm$ 19	40 - 100	70
IPAP máxima (cm H <sub>2</sub> O)	18,3 $\pm$ 2,7	14 - 30	18
EPAP máxima (cm H <sub>2</sub> O)	9,6 $\pm$ 1,6	6 - 15	10
FiO <sub>2</sub> máxima (%)	85 $\pm$ 17	40 - 100	100
Días de VMNI	2,6 $\pm$ 2,3	0 - 23	2
Horas de VMNI	39,5 $\pm$ 34,4	1 - 225	34

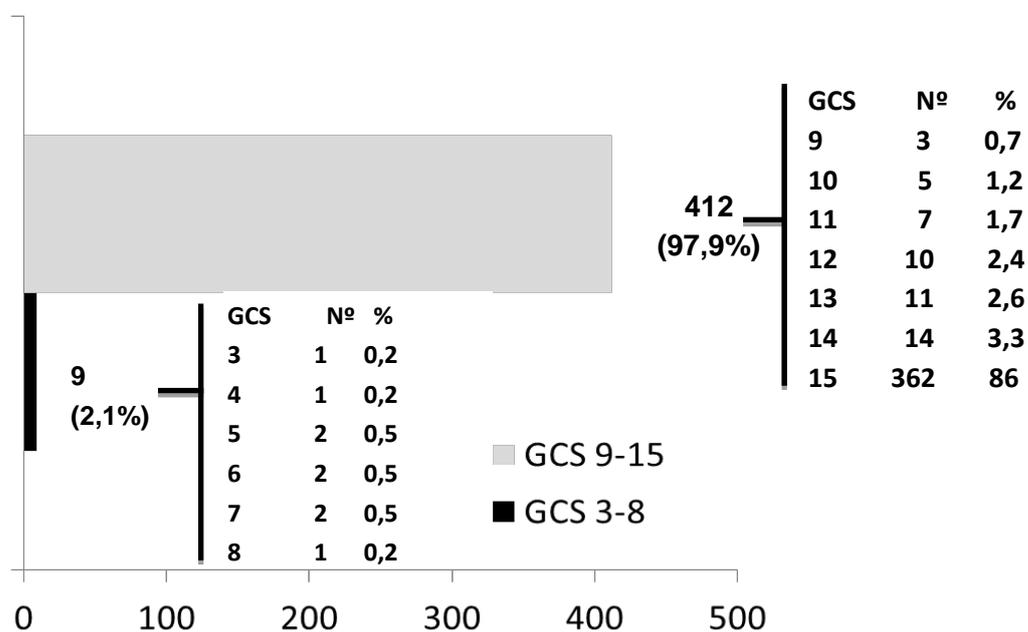
(Los resultados se expresan como medias, desviación estándar, rango y mediana. DE: desviación estándar; VMNI: ventilación mecánica no invasiva)

IV.1.8. PARÁMETROS HEMODINÁMICOS, RESPIRATORIOS Y GASOMÉTRICOS AL INICIO Y A LA HORA DE APLICACIÓN DE VMNI

Los parámetros hemodinámicos (frecuencia cardiaca y presión arterial media) y respiratorios (frecuencia respiratoria y los parámetros clásicos de la gasometría arterial) tanto al inicio de la VMNI como a la hora de aplicada se muestran en la tabla 13. Las modificaciones, a la hora de iniciada la terapia ventilatoria, en los valores de todos los parámetros analizados, se producen de forma significativa con la aplicación de VMNI, excepto en el nivel de PaCO<sub>2</sub>.

IV.1.9. ESTADO DE LA FUNCIÓN NEUROLÓGICA

La función neurológica de nuestros pacientes, medida mediante la escala de coma de Glasgow (GCS), muestra una puntuación media al inicio de la VMNI de 14,4 ± 1,8 puntos, rango 3 a 15 y mediana de 15. A la hora de la terapia ventilatoria la puntuación media de GCS era de 14,6 ± 1,37 (p < 0.001). El número y porcentaje de pacientes según la puntuación de GCS al ingreso viene representado en la figura 5.



(GCS: Escala de coma Glasgow; Nº: número; %: porcentaje)

**Figura 5. Distribución de los pacientes según la Escala Coma de Glasgow (GCS) al inicio de la VMNI**

Los pacientes analizados fueron divididos en dos grupos según presentaran un valor en la escala de Glasgow mayor o menor de 15 puntos al inicio de la VMNI: 59 pacientes (14%) ingresados en UCI presentaban una puntuación menor de 15 y el resto, 362 (86%) la puntuación en la GCS era mayor de 15 puntos.

De los 53 pacientes que presentaban una GCS < 15 al inicio de la terapia ventilatoria, 36 (67.9%) recuperaron totalmente la conciencia, con un tiempo medio para la recuperación de  $1,3 \pm 0,5$  horas, rango 1-2 horas, mediana 2 horas.

**Tabla 13. Parámetros hemodinámicos, respiratorios y gasométricos al inicio y a la hora de aplicar VMNI**

	Media $\pm$ DE	Rango	Mediana	p
Glasgow inicio	14,4 $\pm$ 1,8	3 15	15	<b>&lt;0,001</b>
Glasgow 1 hora-VMNI	14,6 $\pm$ 1,4	3 15	15	
TAm inicio	71,9 $\pm$ 18,9	32 130	70	<b>&lt;0,001</b>
TAm 1 hora-VMNI	68,6 $\pm$ 17,1	29 124	70	
FC inicio	105,2 $\pm$ 20,4	42 175	106	<b>0,003</b>
FC 1 hora-VMNI	103,4 $\pm$ 21,1	39 165	103	
pH inicio	7,4 $\pm$ 0,1	7,00 7,56	7,39	<b>0,025</b>
pH 1 hora-VMNI	7,3 $\pm$ 0,1	7,02 7,51	7,38	
PaCO <sub>2</sub> inicio	41 $\pm$ 16	20 160	35	<b>0,945</b>
PaCO <sub>2</sub> 1 hora-VMNI	41 $\pm$ 13,4	24 150	36	
FR inicio	35,8 $\pm$ 5,6	10 55	35	<b>&lt;0,001</b>
FR 1 hora-VMNI	33,5 $\pm$ 4,9	16 50	33	
CO <sub>3</sub> H. inicio	22,9 $\pm$ 4,5	12 45	23	<b>&lt;0,001</b>
CO <sub>3</sub> H. 1 hora-VMNI	22,3 $\pm$ 5,4	9 48	22	
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> inicio	130,1 $\pm$ 34,6	58 260	125	<b>&lt;0,001</b>
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> 1 hora-VMNI	149,1 $\pm$ 37,1	60 289	150	

(Los resultados se expresan como medias  $\pm$  desviación estándar, rango y mediana. TAm: presión arterial media, FC: frecuencia cardiaca, FR: frecuencia respiratoria, VMNI: ventilación mecánica no invasiva)

## IV.1.10. COMPLICACIONES RELACIONADAS CON VMNI

Las complicaciones relacionadas con la aplicación de la VMNI fueron relativamente frecuentes, apareciendo, aproximadamente, en la mitad de la muestra. Ciento ochenta y siete pacientes (44,4%) presentaron al menos una complicación. De ellos, ciento once (26,4%) presentaron una, 47 pacientes (11,2%) presentaron dos, 16 pacientes (3,8%) presentaron tres, 9 pacientes (2,1%) presentaron cuatro y 4 pacientes (1,0%) presentaron cinco complicaciones.

Los tipos de complicación y los porcentajes de presentación de las mismas están representados en la tabla 14. Las más importantes por su frecuencia fueron el desarrollo de lesiones cutáneas en la zona de aplicación de la mascarilla que se objetivó en 150 pacientes (35,6%) y la irritación ocular en 73 (17,3%). Entre las más importantes destacan por su gravedad, la infección pulmonar en el 2,1% y los vómitos en el 1,4% de los pacientes, con un único caso de broncoaspiración (0,2%).

**Tabla 14. Complicaciones relacionadas con la VMNI**

Complicaciones	n	%
Lesión nasofrontal	150	35,6
Irritación ocular	73	17,3
Distensión gástrica	24	5,7
Vómitos	6	1,4
Broncoaspiración	1	0,2
Tapón mucoso	4	1,0
Claustrofobia	26	6,2
Intolerancia total	11	2,6
Neumotórax	4	1,0
Infección pulmonar	9	2,1

(Los resultados se expresan como números de casos y porcentajes. SCA: Síndrome coronario agudo)

El número de complicaciones por paciente fue de  $0,77 \pm 1,1$ , con un rango entre 0 y 5; y mediana de 0.

---

#### IV.1.11. EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES

---

##### IV.1.11.1. ÉXITO DE LA VMNI Y NECESIDAD DE INTUBACIÓN ENDOTRAQUEAL

El éxito de la VMNI se consiguió en 113 pacientes (26,8%) y fracasó en 308 (73,2%). De estos últimos, 257 casos fueron intubados y 51 fallecieron sin intubar al presentar orden de no intubación. Entre los pacientes intubados, la persistencia o empeoramiento de la insuficiencia respiratoria aguda fue la causa más frecuente de intubación, siendo el motivo fundamental en 223 pacientes (86,8%), seguida de shock refractario a tratamiento en 27 pacientes (110,5%), cinco pacientes tuvieron que ser intubados al precisar intervención quirúrgica (1,2%) y un único paciente presentó coma estructural (0,2%) debido a hemorragia intracraneal y otro debido a crisis epilépticas.

La duración media de la ventilación mecánica invasiva fue de  $13,42 \pm 16,16$  días, con un rango entre 1 y 116, y mediana de 8 días.

El promedio de días entre inicio de VMNI e intubación fue de  $2,11 \pm 1,66$  días, rango entre 1 y 10, y mediana de 1 día.

---

##### IV.1.11.2. DESARROLLO Y EVOLUCIÓN DEL SÍNDROME DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA MÚLTIPLE

El síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM), evaluado mediante el índice SOFA, fue frecuente y grave en los pacientes. Dicho índice fue mayor durante el periodo de ventilación mecánica invasiva (en el caso de que los pacientes fueran intubados) que en el de terapia no invasiva. El índice SOFA máximo desarrollado durante toda la estancia fue de  $11,14 \pm 4,99$  con un rango entre 2 y 24, con mediana de 11, mientras que durante el periodo de VMNI fue de  $8,2 \pm 4,1$ , con un rango entre 2 y 20, con mediana de 8. El número de órganos afectados, durante toda la estancia como en VMNI así como la gradación de la afectación vienen representados en la tablas 15 y 16.

---

 IV.1.11.3. NECESIDAD DE INICIAR VMNI EN PLANTA TRAS EL ALTA DE UCI
 

---

De los 223 pacientes dados de alta de UCI, cuatro de ellos (1.8%) siguieron con terapia ventilatoria no invasiva en planta.

---

 IV.1.11.4. SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES
 

---

La evolución en la UCI muestra que 223 pacientes fueron dados de alta vivos (53%) y 198 pacientes fallecieron (47%). La duración de la estancia en UCI fue de  $13,18 \pm 15,43$  días con un rango entre 0 y 126 (mediana 9, primer cuartil 4 y tercer cuartil 15,5).

Al alta hospitalaria, 205 pacientes fueron dados de alta vivos (48,7%) y 216 fallecieron (51,3%). La estancia hospitalaria fue de  $28 \pm 28,67$  días con un rango entre 1 y 245 (mediana 19, primer cuartil 12 y tercer cuartil 35).

**Tabla 15. Número de órganos afectados durante la evolución**

Nº Órganos	Periodo VMNI		Toda la estancia	
	n	%	n	%
1	75	17,8	51	12,1
2	83	19,7	54	12,8
3	89	21,1	63	15,0
4	107	25,4	113	26,8
5	48	11,4	94	22,3
6	19	4,5	46	10,9

Tabla 16. Gradación del SDMO durante la evolución

	Periodo VMNI		Toda la estancia	
	n	%	n	%
<b>Respiratorio</b>				
3	210	49,9	125	29,7
4	211	50,1	296	70,3
<b>Hemodinámico</b>				
0	134	31,8	89	21,1
1	67	15,9	28	6,7
2	62	14,7	23	5,5
3	26	6,2	21	5,0
4	132	31,4	260	61,8
<b>Renal</b>				
0	225	53,4	160	38,0
1	91	21,6	55	13,1
2	43	10,2	49	11,6
3	21	5,0	37	8,8
4	41	9,7	120	28,5
<b>Hepático</b>				
0	331	78,6	267	63,4
1	39	9,3	48	11,4
2	45	10,7	80	19,0
3	6	1,4	20	4,8
4	-	-	6	1,4
<b>Hematológico</b>				
0	219	52,0	157	37,3
1	84	20,0	68	16,2
2	64	15,2	86	20,4
3	37	8,8	84	20,0
4	17	4,0	26	6,2
<b>Neurológico</b>				
0	321	76,2	293	69,6
1	34	8,1	32	7,6
2	22	5,2	31	7,4
3	22	5,2	31	7,4
4	22	5,2	34	8,1

(Los resultados se expresan como números de casos y porcentajes.  
VMNI: ventilación mecánica no invasiva)

## IV.2. ANÁLISIS DE LOS PACIENTES CON SDRA

### IV.2.1. PREDICTORES DE ÉXITO DE LA VMNI. ANÁLISIS UNIVARIANTE

#### IV.2.1.1. FECHA DE INGRESO

La relación entre la fecha de ingreso, mes y año, y el éxito de la terapia ventilatoria en los pacientes con SDRA vienen representadas en las tablas 17 y 18.

No existe una relación estadísticamente significativa entre el año de ingreso y el éxito de la VMNI ( $p = 0.946$ ), aunque si una amplia variabilidad. El porcentaje más elevado de éxito se produce en el año 1999 y 2012 (34,6% y 40,6%, respectivamente) y la más baja en los años 2008 (5,6%) y 2007 (13,3%).

En relación con el mes de ingreso, también se objetiva una amplia variabilidad en el éxito de la VMNI, y no mostrando diferencias significativas. Las tasas de éxito más elevadas se obtienen en los meses de marzo y mayo (ambos del 11,5%) y las más bajas durante los meses de julio y agosto (5,2% y 6,5%, respectivamente).

#### IV.2.1.2. ETIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA

Se observa una relación entre la etiología del cuadro de IRA y el éxito de la VMNI (Tabla 19). En general, los pacientes con SDRA de etiología traumática presentan una mayor tasa de éxito que las otras dos etiologías. El SDRA que se relaciona con una etiología infecciosa es el que presenta menor tasa de éxito.

**Tabla 17. Relación entre año de ingreso y resultado de la VMNI en pacientes con SDRA**

Año	Éxito (n:113)		Fracaso (n:308)		p
	n	%	n	%	
					<b>0,946</b>
1997	5	35,7	9	64,3	
1998	3	17,6	14	82,4	
1999	4	36,4	7	63,6	
2000	9	34,6	17	65,4	
2001	13	31,7	28	68,3	
2002	11	28,9	27	71,1	
2003	7	20	28	80	
2004	7	29,2	17	70,8	
2005	7	20	28	80	
2006	6	20	24	80	
2007	2	13,3	13	86,7	
2008	1	5,6	17	94,4	
2009	9	34,6	17	65,4	
2010	7	21,2	26	78,8	
2011	9	34,6	17	65,4	
2012	13	40,6	19	59,4	

(Los resultados se expresan como números y porcentajes sobre filas)

Tabla 18. Relación entre mes de ingreso y resultado de la VMNI en pacientes con SDRA

Mes	Éxito (n: 113)		Fracaso (n: 308)		p
	n	%	n	%	
					<b>0,899</b>
Enero	17	36,2	30	63,8	
Febrero	5	14,3	30	85,7	
Marzo	13	30,2	30	69,8	
Abril	8	22,2	28	77,8	
Mayo	13	31	29	69	
Junio	9	25,7	26	74,3	
Julio	6	27,3	16	72,7	
Agosto	3	13	20	87	
Septiembre	11	27,5	29	72,5	
Octubre	10	30,3	23	69,7	
Noviembre	8	25	24	75	
Diciembre	10	30,3	23	69,7	

(Los resultados se expresan como números y porcentajes sobre filas)

Tabla 19. Relación entre la etiología del SDRA y resultado de la VMNI

Origen	Éxito (n: 113)		Fracaso (n: 308)		p
	n	%	n	%	
					<b>0,234</b>
Pulmonar	58	29,6	138	70,4	
Extrapulmonar	55	24,4	170	75,6	
					<b>0,145</b>
Postquirúrgico	17	15	66	21,4	
Infeccioso	80	70,8	254	82,5	<b>0,009</b>
Traumático	10	8,8	8	2,6	<b>0,011</b>

(Los resultados se expresan como números y porcentajes de origen sobre filas y de etiología sobre columnas)

#### IV.2.1.3. GÉNERO, EDAD Y NIVEL DE GRAVEDAD

En los pacientes con SDRA, el género masculino presentaba una tasa de éxito de VMNI mayor a la del género femenino, aunque sin alcanzar significación estadística (28,9% y 23,8% respectivamente;  $p = 0,248$ ).

La edad se relaciona con el resultado de la VMNI, así, los pacientes con éxito presentaban una edad de  $54,1 \pm 21,2$  años y los que fracasaba la VMNI  $59,7 \pm 18,9$  años ( $p = 0,013$ ).

Los niveles de gravedad medidos por SAPS II son significativamente más elevados en los pacientes que fracasa la VMNI. El SAPS II en los que la VMNI fue exitosa es de  $39,9 \pm 12,5$  y  $50,9 \pm 15,5$  en los que fracasó ( $p < 0,001$ ).

#### IV.2.1.4. ANTECEDENTES Y COMORBILIDAD

Entre los antecedentes y comorbilidades analizadas, la única variable que mostró una relación significativa con el resultado de la técnica ventilatoria fue la presencia de shock. Es decir, la ausencia de shock en el momento de iniciar la VMNI se relacionaba con el éxito de la técnica, así, 17 pacientes (10,4%) con éxito de la técnica mostraban shock y 147 pacientes (89,6%) en los que fracasó ( $p < 0,001$ ). El resto de antecedentes o comorbilidades analizadas no se relacionaron con el resultado de la técnica (Tabla 20).

#### IV.2.1.5. PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES

La procedencia de los pacientes con SDRA, antes de ingresar en la UCI tampoco se relaciona con el éxito de la terapia ventilatoria. Del total de éxitos de la VMNI, 41 (36,3%) pacientes proceden de urgencias y 72 (63,7%) de planta de hospitalización, mientras que de los que fracasan, de urgencias proceden 88 (28,6%) y de planta de hospitalización 220 (71,4%) ( $p = 0,128$ ).

Cuando los pacientes procedían de planta de hospitalización, el tiempo de estancia antes de ingresar en UCI, en los pacientes con éxito de la VMNI fue de  $9,4 \pm 16,6$  días,

mientras que el tiempo en aquellos en los fracasó fue de  $10 \pm 12,8$  días, sin alcanzar diferenciación estadística ( $p = 0,741$ ).

#### IV.2.1.6. VENTILADORES, PARÁMETROS VENTILATORIOS Y DURACIÓN DE LA VMNI

El tipo de ventilador no se relacionó de forma significativa con el resultado de la VMNI (Tabla 21). Los pacientes que recibieron ventilador VISION con éxito fueron 110 (97,3%) y los que recibieron BiPAP ST-D con éxito 3 (2,7%) ( $p = 0,208$ ).

De los parámetros utilizados al inicio de la terapia ventilatoria, sólo la IPAP presenta diferencias significativas, siendo los valores de IPAP más elevadas en los pacientes con fracaso de la VMNI. Los valores máximos tanto de IPAP como de EPAP fueron significativamente más elevados en los pacientes con fracaso de la VMNI. Asimismo, la duración de la VMNI, tanto en días como en horas, difirió entre los pacientes con éxito y fracaso de la VMNI (Tabla 21).

**Tabla 20. Relación entre antecedentes y comorbilidades con el resultado de la VMNI en pacientes con SDRA**

	Éxito (n: 113)		Fracaso (n: 308)		p
	n	%	n	%	
Inmunosupresión	34	24,1	107	75,9	<b>0,37</b>
Shock	17	10,4	147	89,6	<b>&lt;0,001</b>
PRC	17	35,4	31	64,6	<b>0,154</b>
Diabetes	27	32,1	57	69,7	<b>0,20</b>
Cáncer	24	24,5	74	75,5	<b>0,549</b>
Tabaquismo	28	27,5	74	72,5	<b>0,873</b>
EPOC	14	12,4	25	8,12	<b>0,187</b>
ONI	16	24,6	49	75,4	<b>0,66</b>
SIDA	6	54,5	5	45,5	<b>0,076</b>

(Los resultados se expresan como números y porcentajes sobre filas. PRC: Patología respiratoria crónica; SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida; ONI: Orden de no intubación)

**Tabla 21. Relación entre el tipo de ventilador, parámetros ventilatorios y duración de la terapia ventilatoria con el resultado de la VMNI en pacientes con SDRA**

	Éxito (n: 113)		Fracaso (n: 308)		P
	n	%	n	%	
<b>Tipo Ventilador</b>					<b>0,208</b>
VISION	110	97,3	286	92,9	
BiPAP ST-D	3	2,7	20	6,5	
Carina	-	-	2	0,6	
IPAP inicio	14,6 ± 1,3		15,1 ± 1,43		<b>0,009</b>
EPAP inicio	7,6 ± 1,1		7,42 ± 0,85		<b>0,199</b>
IPAP máxima	16,4 ± 2,5		18,9 ± 2,4		<b>&lt;0,001</b>
EPAP máxima	8,7 ± 1,4		9,9 ± 1,6		<b>&lt;0,001</b>
Días VMNI	3,27 ± 2,9		2,4 ± 2,1		<b>0,001</b>
Horas VMNI	46,5 ± 27,8		36,9 ± 35,6		<b>0,006</b>

(Los resultados se expresan como números y porcentajes sobre columnas, y como medias ± desviación estándar. IPAP: presión inspiratoria en la vía aérea; EPAP: presión espiratoria en la vía aérea; VMNI: ventilación mecánica no invasiva)

#### IV.2.1.7. PARÁMETROS NEUROLÓGICOS, HEMODINÁMICOS, RESPIRATORIOS Y GASOMÉTRICOS AL INICIO Y A LA HORA DE APLICACIÓN DE VMNI

Los pacientes SDRA en los que la técnica ventilatoria era satisfactoria mostraban unos valores, al inicio de la terapia, en los parámetros neurológicos, hemodinámicos como la frecuencia cardíaca y gasométricos en el valor de PaCO<sub>2</sub> similares a los pacientes en los que fracasaba la VMNI. Esto no ocurría en el resto de parámetros hemodinámicos (TAm), respiratorios (FR) ni gasométricos (pH, bicarbonato y PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) (Tabla 22).

A la hora del inicio de la terapia, claramente los valores en la GCS, frecuencia respiratoria, pH y PaCO<sub>2</sub> así como el índice de oxigenación eran significativamente mejores en los pacientes con éxito en la VMNI. En cuanto a los parámetros hemodinámicos analizados, TAm y FC, únicamente éste último no muestra diferencias a la hora de iniciada la VMNI.

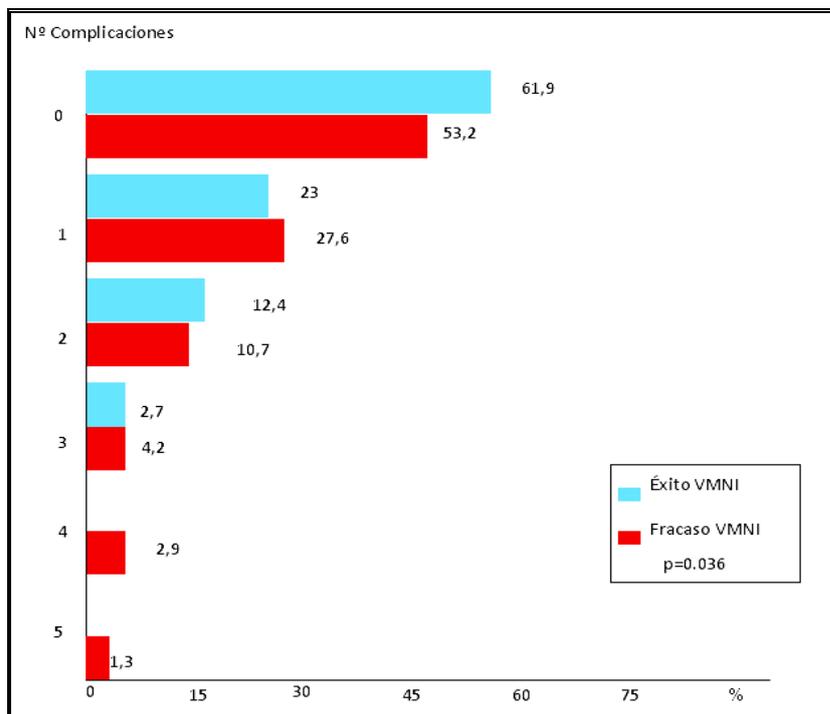
La comparación de cada una de las variables, en el grupo de éxito de VMNI, entre el inicio y la hora de terapia ventilatoria mostraba claramente diferencias significativas en

todos los parámetros analizados, excepto en el pH, bicarbonato sérico y PaCO<sub>2</sub>. En el grupo con fracaso de VMNI, se produce mejoría en la mayoría de los parámetros analizados a excepción de la frecuencia cardiaca y PaCO<sub>2</sub>.

#### IV.2.1.8. COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LA VMNI

Aunque las complicaciones relacionadas con la VMNI son más frecuentes en los pacientes en los que fracasa la VMNI, no llegan a alcanzar significación estadística (Tabla 23). Así, 43 de los pacientes con éxito de VMNI (38,1%) las presentan y 144 (46,8 %) de los que fracasan ( $p = 0,111$ ). Por el contrario, si existe diferencia significativa entre el número de complicaciones por paciente y el resultado de la terapia con VMNI ( $p = 0,036$ ).

Aunque de forma individualizada, cada una de las complicaciones son más frecuentes en los pacientes con fracaso de la VMNI, únicamente la distensión gástrica muestra diferencias significativas ( $p = 0,035$ ) (Figura 6).



(Nº: número; VMNI: ventilación no invasiva; %: porcentaje)

**Figura 6. Relación entre el número de complicaciones relacionadas con la VMNI y el resultado de la VMNI en pacientes con SDRA**

**Tabla 22. Relación de parámetros neurológicos, hemodinámicos, respiratorios y el resultado de la VMNI; y entre el inicio y la hora de terapia ventilatoria en pacientes con SDRA**

	Éxito (n: 113)	Fracaso (n: 308)	p
GCS ingreso	14,64 ± 1,3	14,35 ± 1,9	<b>0,087</b>
GCS 1 hora-VMNI	14,9 ± 0,6	14,5 ± 1,6	<b>0,001</b>
	<b>p = 0,003</b>	<b>p &lt; 0,001</b>	
FC ingreso	104,5 ± 20,7	105,5 ± 20,3	<b>0,646</b>
FC 1 hora-VMNI	101 ± 19,9	104,3 ± 21,4	<b>0,159</b>
	<b>p = 0,002</b>	<b>p = 0,094</b>	
TAm ingreso	78,15 ± 17,7	69,9 ± 18,7	<b>&lt;0,001</b>
TAm 1 hora-VMNI	75,4 ± 14,3	66,0 ± 17,2	<b>&lt;0,001</b>
	<b>p = 0,020</b>	<b>p &lt; 0,001</b>	
pH ingreso	7,4 ± 0,09	7,35 ± 0,10	<b>&lt;0,001</b>
pH 1 hora-VMNI	7,4 ± 0,06	7,35 ± 0,08	<b>&lt;0,001</b>
	<b>p = 0,583</b>	<b>p = 0,024</b>	
PaCO <sub>2</sub> ingreso	39,3 ± 13,5	41,6 ± 16,8	<b>0,184</b>
PaCO <sub>2</sub> 1 hora-VMNI	38,7 ± 9,8	41,8 ± 14,9	<b>0,015</b>
	<b>p = 0,278</b>	<b>p = 0,726</b>	
FR ingreso	34,5 ± 5,3	36,4 ± 5,6	<b>0,002</b>
FR 1 hora-VMNI	30,4 ± 4,1	34,6 ± 4,7	<b>&lt;0,001</b>
	<b>p &lt; 0,001</b>	<b>p &lt; 0,001</b>	
CO <sub>3</sub> H ingreso	24,7 ± 4,9	22,2 ± 4,2	<b>&lt;0,001</b>
CO <sub>3</sub> H 1 hora-VMNI	24,5 ± 5,5	21,5 ± 5,1	<b>&lt;0,001</b>
	<b>p = 0,321</b>	<b>p &lt; 0,001</b>	
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ingreso	136,2 ± 34,2	127,9 ± 34,5	<b>0,03</b>
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> 1 hora-VMNI	174,1 ± 33,3	140 ± 34,1	<b>&lt;0,001</b>
	<b>p &lt; 0,001</b>	<b>p &lt; 0,001</b>	

(Los resultados se expresan como medias ± desviación estándar. GCS: escala de coma de Glasgow, VMNI: ventilación no invasiva; TAm: presión arterial media, FC: frecuencia cardiaca, FR: frecuencia respiratoria)

**Tabla 23. Complicaciones relacionadas con la VMNI**

	Éxito (n: 113)		Fracaso (n: 308)		p
	n	%	n	%	
Pacientes con complicaciones	43	23	144	77	<b>0,111</b>
Lesión cutánea nasofrontal	39	26	111	74	<b>0,772</b>
Irritación ocular	17	23,3	56	76,7	<b>0,451</b>
Distensión gástrica	2	8,3	22	91,7	<b>0,035</b>
Vómitos	0	-	6	100	<b>0,198</b>
Broncoaspiración	0	-	1	100	<b>1,00</b>
Claustrofobia	4	15,4	22	84,6	<b>0,174</b>
Intolerancia total	1	9,1	10	90,9	<b>0,178</b>
Neumotórax	0	-	4	100	<b>0,578</b>
Neumonía	0	-	9	100	<b>0,121</b>

(Los resultados se expresan como números y porcentajes sobre filas, y medias  $\pm$  desviación estándar.)

#### IV.2.1.9. SÍNDROME DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA MÚLTIPLE

El síndrome de disfunción orgánica fue mayor en los pacientes en los que fracasa la VMNI. El índice SOFA máximo desarrollado en UCI en los pacientes que fracasa fue de  $9 \pm 4,14$  y  $6 \pm 3,1$  en los que es éxito ( $p < 0.001$ ).

La distribución de los pacientes en los grupos de estudio según el número de órganos afectados se muestra en la tabla 24.

**Tabla 24. Relación entre el síndrome disfunción orgánica múltiple y el resultado de la VMNI en los pacientes con SDRA**

	Éxito (n: 113)		Fracaso (n: 308)		p
	n	%	n	%	
<b>Número Órganos</b>					<b>&lt;0,001</b>
1	43	38,1	32	10,4	
2	20	17,7	63	20,5	
3	22	19,5	67	21,8	
4	22	19,5	85	27,6	
5	4	3,5	44	14,3	
6	2	1,8	17	5,5	
<b>SOFA máximo durante VMNI</b>	6 ± 3,1		9 ± 4,1		<b>&lt;0,001</b>

(Los resultados se expresan como números y porcentajes sobre columnas, y medias ± desviación estándar. SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, VMNI: ventilación mecánica no invasiva)

#### IV.2.2. PREDICTORES DE ÉXITO DE LA VMNI. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Los predictores de éxito de la VMNI en los pacientes con SDRA están representados en la tabla 25. El nivel de bicarbonato sérico a la hora de iniciar la VMNI se relaciona con el éxito de la técnica, así como el antecedente de SIDA. La mejoría del índice de oxigenación también se relaciona con el éxito de la VMNI (OR = 1,04 por cada punto de mejoría a la hora de VMNI). Los factores que se relacionan de forma negativa con el éxito son la edad, la presencia de complicaciones asociadas a VMNI, la frecuencia respiratoria a la hora de iniciada la VMNI, la puntuación en la escala de gravedad SAPS II y SOFA máximo durante la VMNI.

**Tabla 25. Factores predictores de éxito de VMNI en pacientes con SDRA**

Variable	Beta	OR	IC-95%		p
Edad	-0,023	0,978	0,961	0,995	<b>0,013</b>
SAPS II	-0,032	0,969	0,94	0,995	<b>&lt;0,001</b>
SOFA máximo(VMNI)	-0,197	0,821	0,736	0,917	<b>&lt;0,001</b>
H <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> inicial-VMNI	0,148	1,160	1,082	1,243	<b>&lt;0,001</b>
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> 1 hora-VMNI	0,041	1,042	1,028	1,056	<b>&lt;0,001</b>
FR 1 hora-VMNI	-0,229	0,795	0,735	0,861	<b>&lt;0,001</b>
Test Homer Lemeshow	6,080; p = 0,638				

(OR: odds ratio; IC-95%: intervalo de confianza 95%, SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II; H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: bicarbonato; FR: frecuencia respiratoria)

#### IV.2.3. ESTANCIA HOSPITALARIA Y MORTALIDAD SEGÚN EL RESULTADO DE LA VMNI

La duración de la estancia en UCI difirió de forma significativa entre los pacientes con éxito de la VMNI y los que fracasaron, siendo la estancia media de  $7,7 \pm 5,3$  días y  $15,2 \pm 17,3$  días, respectivamente ( $p < 0.001$ ). Sin embargo, la estancia hospitalaria fue mayor en los pacientes con éxito de la VMNI,  $30,6 \pm 36,4$  días frente a  $27 \pm 25,2$  días, respectivamente; aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística ( $p = 0,266$ ).

La evolución hospitalaria en los pacientes con éxito de la VMNI muestra que sólo 11 pacientes fallecen (9,7%) mientras que entre los que fracasa, fallecen 205 pacientes (66,6%) ( $p < 0,001$ ).

La mortalidad predicha por el sistema SAPS II muestra una probabilidad de muerte hospitalaria en el grupo de pacientes con éxito de la VMNI del 24,7% y en los que fracasa del 48,4%. La tasa de mortalidad estandarizada sería 0,4 y 1,37, respectivamente.

### IV.3. ANALISIS DE LA MORTALIDAD HOSPITALARIA EN PACIENTES CON SDRA

#### IV.3.1. PREDICTORES DE MORTALIDAD HOSPITALARIA. ANÁLISIS UNIVARIANTE

##### IV.3.1.1. FECHA DE INGRESO

La relación entre la fecha de ingreso, mes y año, y la evolución hospitalaria se muestran en las tablas 26 y 27.

Existe una relación significativa entre el año de ingreso y la mortalidad hospitalaria ( $p = 0,013$ ) y también una amplia variabilidad. El porcentaje más elevado de mortalidad se produce en el año 1997, 1998 y 2002 (64,3; 75,0 y 63,2%, respectivamente) y la más baja en los años 1999 (33,3%) y 2006 (40%).

En relación con el mes de ingreso, aunque existe una amplia variabilidad en la supervivencia, no existen diferencias significativas ( $p = 0,788$ ). La mayor tasa de mortalidad se encuentra durante los meses de marzo, julio y agosto (69,4%; 68,8% y 68,2%, respectivamente) y las más bajas durante los meses de abril, junio y octubre (46,9%; 46,9% y 46,4%, respectivamente).

##### IV.3.1.2. ETIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA

En el grupo de pacientes con SDRA existe una relación significativa entre la etiología del cuadro y la mortalidad hospitalaria (Tabla 28). En general, los pacientes con origen extrapulmonar del SDRA presentan una mayor tasa de mortalidad que los pacientes con origen pulmonar. El SDRA de origen traumático, presenta una tasa de mortalidad menor (16,7%) en comparación con la etiología infecciosa y postquirúrgica, ambos con tasa de mortalidad cercana al 50%.

**Tabla 26. Relación entre año de ingreso y la evolución hospitalaria en pacientes con SDRA**

Año	Vivos (n: 205)		Fallecidos (n: 216)		p
	n	%	n	%	
					<b>0,013</b>
1997	5	35,7	9	64,3	
1998	5	25	12	75,0	
1999	6	66,7	5	33,3	
2000	12	41,7	14	58,3	
2001	19	43,6	22	56,4	
2002	14	36,8	24	63,2	
2003	17	48,6	18	51,4	
2004	12	50,0	12	50,0	
2005	18	51,4	17	48,6	
2006	18	60,0	12	40,0	
2007	6	40,0	9	60,0	
2008	7	38,9	11	61,1	
2009	14	56,0	12	44,0	
2010	12	38,7	19	61,3	
2011	15	57,7	11	42,3	
2012	23	71,9	9	28,1	

(Los resultados se expresan como números y porcentajes sobre filas)

**Tabla 27. Relación entre mes de ingreso y la evolución hospitalaria en pacientes con SDRA**

Mes	Vivos (n: 205)		Fallecidos (n: 216)		p
	n	%	n	%	
					<b>0,788</b>
Enero	26	51,4	21	48,6	
Febrero	15	33,3	20	66,7	
Marzo	16	30,6	27	69,4	
Abril	19	53,1	17	46,9	
Mayo	23	52,8	19	47,2	
Junio	18	53,1	17	46,9	
Julio	9	31,3	13	68,8	
Agosto	7	31,8	16	68,2	
Septiembre	20	51,4	20	48,6	
Octubre	20	53,6	13	46,4	
Noviembre	17	48,1	15	51,9	
Diciembre	15	40,0	18	60,0	

(Los resultados se expresan como números y porcentajes sobre filas)

**Tabla 28. Relación entre la etiología de la IRA y la evolución hospitalaria en pacientes con SDRA**

	Vivos (n: 205)		Fallecidos (n: 216)		p
	n	%	n	%	
<b>Origen</b>					<b>0,039</b>
Pulmonar	106	49,1	90	50,9	
Extrapulmonar	99	42,2	126	57,8	
<b>Etiología</b>					<b>0,698</b>
Postquirúrgico	42	20,5	41	19	<b>0,020</b>
Infeccioso	153	74,6	181	83,8	<b>0,003</b>
Traumático	15	7,3	3	1,4	

(Los resultados se expresan como números y porcentajes de origen sobre filas y de etiología sobre columnas. SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo)

#### IV.3.1.3. GÉNERO, EDAD Y NIVEL DE GRAVEDAD

En los pacientes con SDRA, el género no se relaciona con la mortalidad, así, 126 hombres (58,3%) y 90 mujeres (41,7%) ( $p = 0,728$ ) fallecen en el hospital.

En cambio, la edad sí se relaciona con la evolución hospitalaria. En los pacientes dados de alta vivos, la edad media fue de  $52,8 \pm 19,5$  años y en los fallecidos de  $63,3 \pm 18,6$  años ( $p < 0,001$ ).

Los niveles de gravedad medidos por SAPS II son significativamente más elevados en los pacientes que finalmente fallecían en el hospital. El nivel de SAPS II era de  $40,7 \pm 12,2$  y  $54,9 \pm 15,2$ , en vivos y muertos respectivamente ( $p < 0,001$ ).

#### IV.3.1.4. ANTECEDENTES Y COMORBILIDAD

Entre los antecedentes y comorbilidades analizadas, únicamente cuatro de las variables analizadas no mostraban relación significativa con la evolución hospitalaria, la presencia de diabetes mellitus, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), patología respiratoria crónica (PRC) y de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El resto de antecedentes o comorbilidades analizadas como tabaquismo activo, presencia de neoplasia o inmunosupresión, presentar shock al inicio de la VMNI y la presencia de orden de no intubación se relacionan con la supervivencia hospitalaria (Tabla 29).

De los pacientes que mueren en el hospital, 111 (51,4%) presentaban shock al inicio de la VMNI mientras que de los vivos, únicamente 53 pacientes (25,9%) lo presentaba ( $p < 0,001$ ). De igual forma, la presencia de orden de no intubación se relacionaba con la mortalidad, 11 pacientes (5,4%) de los dados de alta vivos tenían orden de no intubación frente a 54 (25,0%) de los que mueren en el hospital ( $p < 0,001$ ).

#### IV.3.1.5. PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES

La procedencia de los pacientes con SDRA, antes de ingresar en la UCI, se relaciona con la supervivencia hospitalaria. Del total de éxitus en el hospital, 45 pacientes (20,8%) proceden de urgencias y 171 (79,2%) de planta de hospitalización, mientras que de los que son dados de alta vivos, de urgencias proceden 84 (41,0%) y de planta de hospitalización 121 pacientes (59,0%) ( $p < 0,001$ ).

Entre los pacientes que procedían de planta, la estancia previa era menor en los dados de alta vivos ( $6,4 \pm 8,5$  días) que en los fallecidos ( $12,4 \pm 16,3$  días), alcanzando significación estadística ( $p < 0,001$ ).

**Tabla 29. Antecedentes y comorbilidades y su relación con la evolución hospitalaria en pacientes con SDRA**

	Vivos (n: 205)		Fallecidos (n: 216)		p
	n	%	n	%	
Diabetes	42	20,5	42	19,4	<b>0,789</b>
Tabaquismo	65	31,7	37	17,1	<b>&lt;0,001</b>
Cáncer	27	13,2	71	32,9	<b>&lt;0,001</b>
SIDA	8	3,9	3	1,4	<b>0,106</b>
PRC	18	8,8	30	13,9	<b>0,099</b>
EPOC	15	7,3	24	11,1	<b>0,180</b>
Inmunosupresión	43	21,0	98	45,4	<b>&lt;0,001</b>
ONI	11	5,4	54	25,0	<b>&lt;0,001</b>
Shock	53	25,9	111	51,4	<b>&lt;0,001</b>

(Los resultados se expresan como números y porcentajes sobre columnas. SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida; PRC: Patología respiratoria crónica; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ONI: Orden de no intubación)

#### IV.3.1.6. VENTILADORES, PARÁMETROS VENTILATORIOS Y DURACIÓN DE LA VMNI

El tipo de ventilador utilizado se relaciona de forma significativa con la supervivencia de los pacientes (Tabla 30). Los pacientes que recibieron ventilador VISION y murieron fueron 176 (53,0%), al igual que 17 (81,0%) de los que recibieron BiPAP ST-D y 2 de los que fueron tratados con el ventilador Carina ( $p = 0,013$ ).

Entre los parámetros ventilatorios utilizados, el único que no se relaciona de forma significativa con la supervivencia fue el nivel de EPAP al inicio de la VMNI (Tabla 30). Tanto la IPAP de inicio, como los niveles máximos de IPAP y EPAP fueron más elevados en los pacientes que fallecieron en el hospital.

En cuanto a la duración de la VMNI, en días, no se relacionada con la supervivencia de los pacientes, al contrario de lo que ocurre cuando se analizan las hora de VMNI (Tabla 30).

**Tabla 30. Relación entre el tipo de ventilador, parámetros ventilatorios y duración de la VMNI con la evolución hospitalaria en pacientes con SDRA**

	Vivos (n: 205)		Fallecidos (n: 216)		p
	n	%	n	%	
<b>Tipo Ventilador</b>					
VISION	156	47,0	176	53,0	<b>0,013</b>
BiPAP ST-D	4	19,0	17	81,0	
Carina	-	-	2	0,9	
IPAP inicio	14,7 ± 1,3		15,2 ± 1,5		<b>0,001</b>
EPAP inicio	7,4 ± 0,9		7,5 ± 0,9		<b>0,137</b>
IPAP máxima	17,2 ± 2,4		19,3 ± 2,5		<b>&lt;0,001</b>
EPAP máxima	9,1 ± 1,6		10,1 ± 1,5		<b>&lt;0,001</b>
Días VMNI	2,5 ± 2,5		2,7 ± 2,1		<b>0,433</b>
Horas VMNI	35,4 ± 30,4		43,4 ± 37,4		<b>0,018</b>

(Los resultados se expresan como números y porcentajes sobre filas, media ± desviación estándar. VMNI: ventilación mecánica no invasiva)

#### IV.3.1.7. PARÁMETROS NEUROLÓGICOS, HEMODINÁMICOS, RESPIRATORIOS Y GASOMÉTRICOS AL INICIO Y A LA HORA DE APLICACIÓN DE VMNI

Los pacientes con SDRA que sobreviven al alta hospitalaria mostraban unos valores en los parámetros neurológicos, hemodinámicos, respiratorios y gasométricos al inicio de la VMNI similares a los pacientes que finalmente morían en el hospital, excepto en la presión arterial media, puntuación en la GCS, índice de oxigenación y en el valor de pH y bicarbonato séricos, que eran ligeramente más bajos en los pacientes que eran éxitos (Tabla 31). Sin embargo, a la hora de la terapia, la mejoría en la GCS, presión arterial

media, nivel de bicarbonato y pH sérico, así como en la frecuencia respiratoria y en el índice de oxigenación, era significativamente mejor en los pacientes vivos al alta.

La comparación de cada una de las variables, tanto en el grupo de pacientes vivos y fallecidos en el hospital, entre el inicio y a la hora de terapia ventilatoria, mostraba diferencias significativas en la mayoría de parámetros analizados, excepto en el nivel de PaCO<sub>2</sub> en los dos grupos de pacientes, en el nivel de bicarbonato sérico en el grupo de sobrevivientes, y ni en la frecuencia cardíaca ni pH sérico en el grupo de fallecidos (Tabla 31).

---

#### IV.3.1.8. COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LA VMNI

Las complicaciones relacionadas con la VMNI son más frecuentes en los pacientes fallecidos en el hospital alcanzando significación estadística (Tabla 32); 69 (33,7%) de los pacientes que sobreviven al hospital las presentan y 118 (54,6%) de los que mueren ( $p < 0,001$ ).

Las complicaciones más frecuentes sí se relacionan con la supervivencia de los pacientes (Tabla 31 y Figura 7). Así, la presencia de lesión cutánea nasofrontal ( $p < 0,001$ ), la irritación ocular ( $p < 0,001$ ), la distensión gástrica ( $p < 0,001$ ), la existencia de vómitos ( $p = 0,030$ ) y la neumonía ( $p = 0,038$ ) son más frecuentes en los pacientes fallecidos que en los vivos.

De igual forma, el número de complicaciones por paciente, tanto de forma cuantitativa como cualitativa, muestra significación estadística con el estado del paciente al alta hospitalaria.

**Tabla 31. Comparación de los parámetros neurológicos, hemodinámicos, respiratorios y la evolución hospitalaria, entre el inicio y la hora de terapia ventilatoria en los pacientes con SDRA**

	<b>Vivos (n: 205)</b>	<b>Fallecidos (n: 216)</b>	<b>p</b>
GCS ingreso	14,6 ± 1,4	14,2 ± 2,1	<b>0,014</b>
GCS 1 hora-VMNI	14,8 ± 0,9	14,5 ± 1,7	<b>0,006</b>
	<b>p &lt; 0,001</b>	<b>p &lt; 0,001</b>	
FC ingreso	105,1 ± 19,6	105,4 ± 21,2	<b>0,876</b>
FC 1 hora-VMNI	102,9 ± 20,3	103,4 ± 21,8	<b>0,622</b>
	<b>p = 0,015</b>	<b>p = 0,079</b>	
TAm ingreso	75,4 ± 18	68,6 ± 19,1	<b>&lt;0,001</b>
TAm 1 hora-VMNI	71,9 ± 15,6	65,4 ± 17,7	<b>&lt;0,001</b>
	<b>p &lt; 0,001</b>	<b>p &lt; 0,001</b>	
pH ingreso	7,4 ± 0,08	7,35 ± 0,11	<b>&lt;0,001</b>
pH 1 hora-VMNI	7,4 ± 0,07	7,35 ± 0,09	<b>&lt;0,001</b>
	<b>p = 0,011</b>	<b>p = 0,443</b>	
PaCO <sub>2</sub> ingreso	40 ± 14,6	42 ± 17,2	<b>0,184</b>
PaCO <sub>2</sub> 1 hora-VMNI	40,1 ± 12,8	41,9 ± 14,6	<b>0,190</b>
	<b>p = 0,797</b>	<b>p = 0,752</b>	
FR ingreso	35,6 ± 5,8	36,1 ± 5,4	<b>0,436</b>
FR 1 hora-VMNI	32,6 ± 4,8	34,3 ± 4,9	<b>&lt;0,001</b>
	<b>p &lt; 0,001</b>	<b>p &lt; 0,001</b>	
CO <sub>3</sub> H ingreso	23,4 ± 4,5	22,4 ± 4,5	<b>0,028</b>
CO <sub>3</sub> H 1 hora-VMNI	23,1 ± 5,1	21,5 ± 5,5	<b>0,004</b>
	<b>p = 0,154</b>	<b>p &lt; 0,001</b>	
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ingreso	132,4 ± 35,6	127,9 ± 33,5	<b>0,184</b>
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> 1 hora-VMNI	155,6 ± 39,8	143,1 ± 33,3	<b>&lt;0,001</b>
	<b>p &lt; 0,001</b>	<b>p &lt; 0,001</b>	

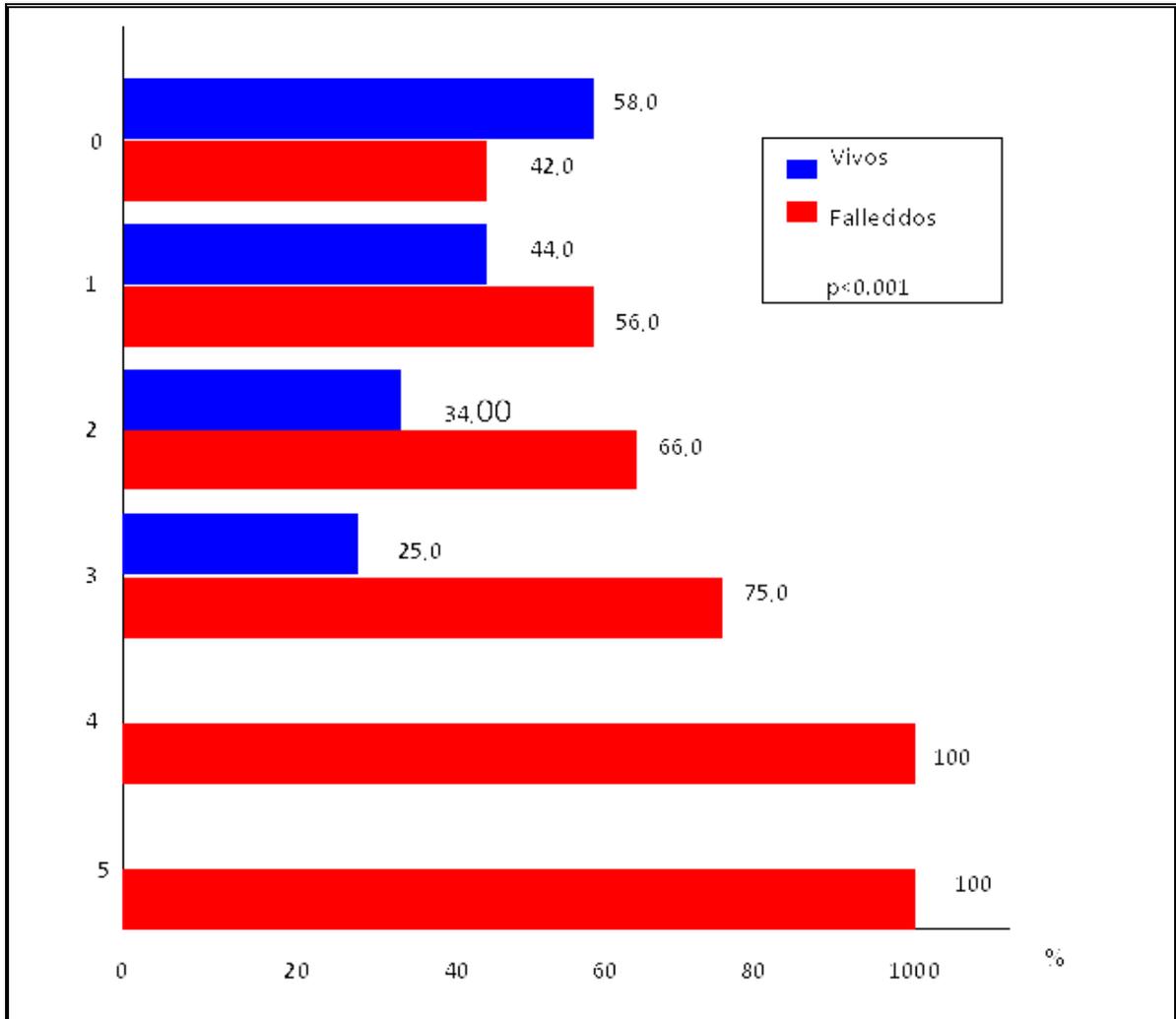
(Los resultados se expresan como medias ± desviación estándar. GCS: escala de coma de Glasgow, VMNI: ventilación no invasiva; TAm: presión arterial media, FC: frecuencia cardiaca, FR: frecuencia respiratoria)

**Tabla 32. Relación entre las complicaciones relacionadas con VMNI y la evolución hospitalaria en pacientes con SDRA**

	Vivos (n: 205)		Fallecidos (n: 216)		p
	n	%	n	%	
Pacientes con complicaciones	69	33,7	118	54,6	<b>&lt;0,001</b>
Lesión cutánea nasofrontal	50	24,4	100	46,3	<b>&lt;0,001</b>
Irritación ocular	21	10,2	52	24,1	<b>&lt;0,001</b>
Distensión gástrica	3	1,5	21	9,7	<b>&lt;0,001</b>
Vómitos	-	-	6	2,8	<b>0,030</b>
Broncoaspiración	-	-	1	0,5	<b>1,000</b>
Claustrofobia	11	5,4	15	6,9	<b>0,501</b>
Intolerancia total	7	3,4	4	1,9	<b>0,315</b>
Neumotórax	-	-	4	1,9	<b>0,124</b>
Tapón mucoso	-	-	4	1,9	<b>0,124</b>
Neumonía	1	0,5	8	3,7	<b>0,038</b>
Número complicaciones	0,5 ± 0,7		1 ± 1,2		<b>&lt;0,001</b>

(Los resultados se expresan como números y porcentajes sobre columnas, y medias ± desviación estándar.)

**Nº de complicaciones**



(Nº: número; %: porcentaje)

**Figura 7. Relación entre el número de complicaciones relacionadas con VMNI y la evolución hospitalaria en pacientes con SDRA**

IV.3.1.9. SÍNDROME DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA MÚLTIPLE

El síndrome de disfunción orgánica múltiple fue más frecuente en los pacientes que mueren en el hospital que en los que finalmente sobreviven. El índice SOFA máximo desarrollado en UCI en los fallecidos fue de  $14,5 \pm 3,5$  frente a  $7,6 \pm 3,7$  en los que sobreviven ( $p < 0,001$ ). La distribución de los pacientes según la evolución hospitalaria y el número de órganos afectados están representados en la tabla 33.

**Tabla 33. Relación entre el síndrome disfunción orgánica múltiple y la evolución hospitalaria en pacientes con SDRA**

	Vivos (n: 205)		Fallecidos (n: 216)		p
	n	%	n	%	
<b>Número órganos</b>					<b>0,001</b>
1	48	23,4	3	1,4	
2	43	21,0	11	5,1	
3	42	20,5	21	9,7	
4	49	23,9	64	29,6	
5	21	10,2	73	33,8	
6	2	1,0	44	2,4	
<b>SOFA máximo</b>	7,6 ± 3,7		14,5 ± 3,5		<b>&lt;0,001</b>

(Los resultados se expresan como números y porcentajes sobre columnas, y medias ± desviación estándar. SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, VMNI: ventilación mecánica no invasiva)

#### IV.3.1.10. NECESIDAD DE MÚLTIPLES EPISODIOS DE VMNI Y REINGRESO EN UCI

La necesidad de VMNI en más de una ocasión fue más frecuente entre los pacientes que fueron dados de alta vivos, 16 pacientes (7,8%), en comparación con 4 pacientes entre los fallecidos (1,9%) ( $p = 0,004$ ). Un único paciente (5,3%) entre los fallecidos precisaron reingreso en UCI por insuficiencia respiratoria mientras que 7 pacientes (3,4%) de los que fueron dados de alta vivos precisaron reingreso ( $p = 0,515$ ).

#### IV.3.2. PREDICTORES DE MORTALIDAD HOSPITALARIA. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Los predictores de mortalidad hospitalaria en los pacientes con SDRA están representados en la tabla 34. La orden de no intubación (OR de 6,57 cuando al paciente se consideraba que no era candidato a intubación endotraqueal), la puntuación SOFA máximo total (OR para mortalidad de 1,436 por cada punto en el índice SOFA), la presencia de cáncer, así como la mayor edad se relacionan con la mortalidad hospitalaria. Por el contrario, el único factor que se relaciona con la

mortalidad hospitalaria de forma negativa es el éxito de la VMNI (OR de 0,122 cuando la VMNI era exitosa).

**Tabla 34. Factores predictores de mortalidad hospitalaria en pacientes con SDRA**

Variable	Beta	OR	IC-95%		p
Orden no intubación	1,882	6,570	2,293	18,826	<0,001
SOFA máximo total	0,362	1,436	1,310	1,575	<0,001
Cáncer	1,363	3,910	1,778	8,595	0,001
Edad	0,031	1,031	1,014	1,049	<0,001
Éxito de VMNI	-2,105	0,122	0,041	0,359	<0,001
Test Homer Lemeshow: Chi cuadrado = 9,914; p = 0,271					

(OR: odds ratio; IC-95%: intervalo de confianza al 95%; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment FR: frecuencia respiratoria)

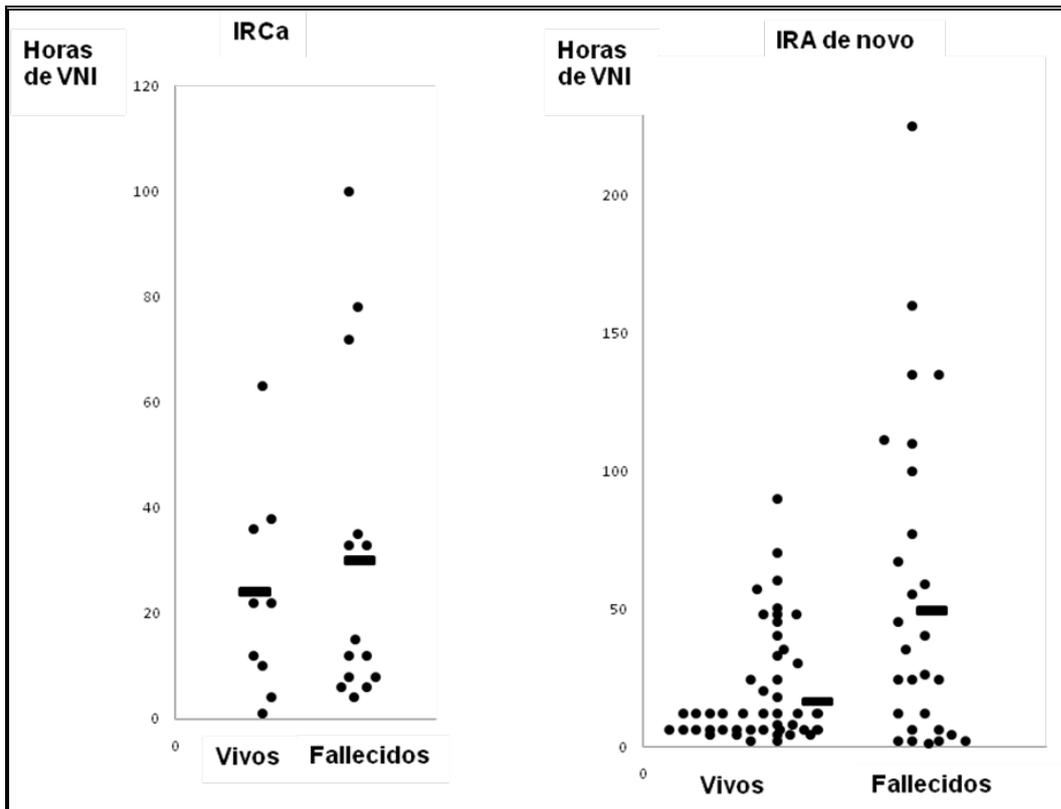
#### IV.3.3. ESTANCIA HOSPITALARIA SEGÚN EL ESTADO AL ALTA HOSPITALARIA

La duración de la estancia en UCI difirió de forma significativa entre los pacientes dados de alta vivos de los que fallecen en el hospital, la estancia media fue de  $15,4 \pm 18,2$  (mediana 10, primer cuartil 6 y tercer cuartil 18) frente a  $11 \pm 11,8$  días (mediana 7,5, primer cuartil 3 y tercer cuartil 14), respectivamente ( $p = 0,004$ ). De igual forma, la estancia hospitalaria difirió entre los dos grupos,  $31,1 \pm 27,4$  días (mediana 25, primer cuartil 16 y tercer cuartil 41) en los que sobrevivieron frente a  $23,1 \pm 29$  días (mediana 16, primer cuartil 7 y tercer cuartil 28) entre los que fallecieron ( $p < 0,001$ ).

#### V.3.4. TIEMPO DE VENTILACIÓN NO INVASIVA HASTA LA INTUBACIÓN ENDOTRAQUEAL Y MORTALIDAD HOSPITALARIA

Entre los pacientes intubados, la duración de la VMNI previa a la intubación se relaciona con la mortalidad. Así, en los pacientes que sobreviven, la duración media es de  $35,8 \pm 28,7$  horas de VMNI y entre los que mueren  $38,9 \pm 37,2$  horas ( $p = 0,002$ ). Entre los pacientes intubados con IRA “de novo”, la duración de la VMNI fue significativamente menor en los supervivientes que en los no supervivientes ( $25,7 \pm 29$  horas versus  $40,4 \pm 38,2$  horas,  $p = 0,001$ ), con un área bajo la curva de 0,614 para

predecir mortalidad (Figura 8). Sin embargo, entre los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica previa, la duración de la VMNI, en los supervivientes, no difiere significativamente con la de los no supervivientes ( $27,2 \pm 24,2$  versus  $26,9 \pm 26,6$  horas,  $p = 0,985$ ).



**Figura 8. Tiempo de VMNI hasta la intubación endotraqueal y mortalidad hospitalaria, en IRC agudizada y en IRA “de novo”**

## **V. DISCUSIÓN**

---



## V.1. GENERALIDADES

La ventilación mecánica es uno de los tratamientos clave en la insuficiencia respiratoria aguda grave cuando el sistema cardiorrespiratorio no es capaz, bien de asegurar un aporte de oxígeno adecuado a los tejidos o bien cuando existe imposibilidad para eliminar el dióxido de carbono, condicionando una serie de complicaciones, que pueden acabar produciendo un desenlace fatal<sup>432</sup>.

Históricamente, la VM ha sido utilizada con la condición necesaria de la introducción de un tubo endotraqueal en la tráquea del paciente. Aplicando una presión positiva, y administrando un flujo de aire enriquecido con oxígeno al pulmón, se intenta mejorar el intercambio gaseoso. Pero esta terapia ventilatoria no está exenta de complicaciones, que son consecuencia de los requisitos necesarios para permitir ventilar de forma artificial a un paciente. Incluye la necesidad de sedación, instrumentalización orofaríngea, eliminación de los mecanismos de defensa natural de la vía aérea, introducción de un tubo traqueal, lesión pulmonar debida a la ventilación (barotrauma, volutrauma o biotrauma) o las derivadas de la retirada del tubo endotraqueal. Entre todas ellas, cabe destacar las complicaciones derivadas de la alteración de las defensas respiratorias naturales contra la infección, es decir, la infección respiratoria nosocomial<sup>433</sup>.

Gracias a la preocupación e interés de los médicos encargados de atender al paciente con insuficiencia respiratoria, ha sido obtener las ventajas de la aplicación de una terapia ventilatoria sin necesidad de intubar al paciente. Todo esto con el objetivo final de disminuir o eliminar estas complicaciones.

Por los motivos expuestos anteriormente, la ventilación mecánica no invasiva, al ser una técnica ventilatoria que se realiza sin necesidad de invadir directamente la vía aérea de los pacientes, comienza a resurgir tras muchos años. La base para su utilización sería conseguir una adecuada ventilación en pacientes con fallo respiratorio, evitando la intubación endotraqueal y las complicaciones derivadas de la misma. En caso de que la aplicación de la VMNI no fuera efectiva, el paciente sería finalmente intubado y ventilado de forma convencional.

En un principio, la VMNI comenzó siendo utilizada por algunos grupos de trabajo, cuyo fruto fue la publicación de casos aislados o series de casos de pacientes tratados con esta modalidad. Con el uso de esta modalidad ventilatoria se objetivó una evidente mejoría de los parámetros fisiológicos respiratorios en pacientes con insuficiencia respiratoria<sup>196,197</sup>.

Posteriormente, se llevarían a cabo ensayos bien diseñados, controlados, aleatorizados y, en muchos casos, multicéntricos, cuyo objetivo era evaluar la eficacia de la técnica junto a la seguridad de la misma<sup>201,295</sup>. Ya en estos primeros ensayos aleatorizados, que se realizaron en pacientes diagnosticados de EPOC agudizada, de forma unánime, se excluían a una serie de pacientes que se creía que, o bien no se beneficiarían de la técnica, o bien su aplicación podía ser peligrosa. Es decir, quedaban excluidos aquellos pacientes con deterioro neurológico, y su forma más grave, el coma hipercápnico secundario a insuficiencia respiratoria, y la forma más grave de insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica, el síndrome de distrés respiratorio agudo.

Cuando se publican series de casos clínicos de pacientes con insuficiencia respiratoria tratados con VMNI se hace hincapié, no sólo en el porcentaje de pacientes en los que la intubación orotraqueal se podía evitar, sino también en los factores de riesgo para éxito o fracaso de la terapia ventilatoria no invasiva. Con el mejor conocimiento de éstos, se consigue acotar el uso de la terapia ventilatoria no invasiva y mejorar la selección de pacientes en los cuales esta técnica podría ser efectiva y segura. De este modo, entre las variables analizadas se encontraban algunos factores tales como índices de gravedad, mejoría de la oxigenación y etiología de la insuficiencia respiratoria, como predictores tanto para éxito de la técnica como para mortalidad.

Hoy día, el uso de VMNI para el tratamiento de pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica, en concreto SDRA, sigue siendo controvertido. De hecho, en gran parte de los estudios publicados que versan sobre el tema, tanto la presencia como el desarrollo de SDRA, es un factor independiente de mortalidad y de fracaso de la VMNI<sup>213,249,418,428</sup>.

## V.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS

En nuestra serie de pacientes con SDRA tratados con VMNI, formada por 421 pacientes, el porcentaje más elevado de ingresos ocurrió durante el año 2001 (9,7% del total) y durante el mes enero (11,2% del total). Sin embargo, el porcentaje de pacientes con SDRA tratados con VMNI se mantuvo estable durante los años de estudio y los meses del año. Probablemente, que enero sea el mes de mayor prevalencia, obedece a las bajas temperaturas y a la mayor incidencia de enfermedades infecciosas de las vías respiratorias durante este mes.

En los pacientes estudiados, la distribución según el origen pulmonar o extrapulmonar del SDRA, muestra 196 pacientes (46,6%) y 225 pacientes (53,4%), respectivamente. Estos datos no coinciden con los resultados del estudio retrospectivo publicado por Agarwal y cols<sup>67</sup> en 2006 en que se incluyeron 180 pacientes con LPA/SDRA, donde el 68% de los casos eran de origen pulmonar y el resto extrapulmonar. En nuestra serie, la etiología del SDRA fue infecciosa en 334 casos (79,3%), postquirúrgico en 83 casos (19,7%) y traumático en 18 casos (4,3%).

La edad media de los pacientes estudiados fue de 63 años, predominando el género masculino, con edad media similar en ambos grupos. La gravedad de nuestros pacientes, medida según los índices de gravedad APACHE II y SAPS II, obtuvo un valor medio de 22 y 48 puntos, respectivamente. Estos datos difieren de los publicados por diferentes autores. Así, en el estudio observacional de Antonelli y cols<sup>330</sup>, en el que participan tres UCIs europeas, incluye 147 pacientes con SDRA tratados con VMNI. La edad media fue de 53 años y el nivel de SAPS II de 35. Agarwal y cols<sup>426</sup>, en su serie descrita en India, la edad media fue de 41,5 y el valor medio de APACHE II de 14,9. Más recientemente han sido publicados dos ensayos controlados y aleatorizados, comparando VMNI frente a oxigenoterapia convencional. En el ensayo turco<sup>418</sup>, la edad media fue de 45,2 años y el índice APACHE II de 18,7, mientras que en el ensayo de Zhan y cols<sup>419</sup> la edad media de los paciente fue 46,5 años y el APACHE II de 13. En otro estudio observacional llevado a cabo en la India<sup>427</sup>, con LPA/SDRA predominantemente de origen infeccioso, la edad media de los pacientes fue de 37,9 años.

En nuestra serie, el rango de edad de los pacientes incluidos oscila entre 12 y 91 años. Este amplio rango, posiblemente se deba a la no exclusión de ningún tipo de paciente, ya que, aquellos con orden de no intubación, también se consideraban subsidiarios de recibir VMNI. Además de presentar una edad más avanzada, los pacientes con limitación de esfuerzo terapéutico, suelen tener mayor comorbilidad. Destaca la mayor gravedad de nuestros pacientes en comparación con el resto de series publicadas. Esto, en parte, es debido a la edad más avanzada, pero también a que en nuestro estudio, no consideramos el shock o el fracaso multiorgánico como un criterio de exclusión para VMNI. En nuestro trabajo, en algunos casos, el fracaso multiorgánico estuvo presente al inicio de la terapia ventilatoria y, en otros, lo desarrollaron o empeoraron durante la terapia de soporte ventilatorio. El nivel de disfunción multiorgánica en nuestros pacientes es elevado, con una puntuación de índice SOFA durante el periodo de VMNI de 8 puntos que, se elevó hasta 11 de media, cuando analizamos todo el periodo de estancia en la UCI, lo que muestra que los pacientes que se intuban desarrollan mayor disfunción multiorgánica. En comparación con nuestros pacientes, la serie de LPA/SDRA tratada con VMNI de Zhan y cols<sup>419</sup>, claramente muestra una menor disfunción orgánica, con una media de SOFA de 3,8 puntos.

Entre los antecedentes y comorbilidades estudiadas, en nuestra serie, las más frecuentes fueron la presencia de inmunodepresión grave, generalmente relacionada con la presencia de patología neoplásica no curada, el hábito tabáquico presente o pasado, y el diagnóstico de diabetes mellitus. Asimismo, algo más de un 10% de los pacientes presentaban el antecedente de patología respiratoria crónica. La inmunodepresión es un factor que también se detecta en otras series<sup>213,330,419,334</sup>, igual que ocurre con el hábito tabáquico o la presencia de diabetes mellitus<sup>213,330,419</sup>.

La procedencia del paciente antes de ingresar en UCI puede ser un factor importante, a la hora de iniciar una terapia lo más precozmente posible. Nuestros pacientes procedían, la mayoría, de planta de hospitalización, con una media de permanencia de 9,8 días antes de su ingreso en UCI. Este factor no ha sido analizado, suficientemente, en los estudios previos.

El tipo de ventilador usado en la mayoría de los pacientes fue el ventilador BiPAP VISION, que, desde su adquisición, fue sustituyendo al ventilador ST-D, éste con menores prestaciones. El modo ventilatorio elegido más frecuentemente fue los dos niveles de presión (BiPAP), y como interfase, en la mayoría de casos, se usó la mascarilla orofacial. En las diferentes series publicadas, el tipo de ventilador y la interfase utilizados son muy variables, pero en general, suelen utilizar un único ventilador y, mayoritariamente, específico de VMNI. En algunas series, se usaron hasta cuatro modelos diferentes de ventilador<sup>330</sup>. En cuanto a los modos ventilatorios, la mayoría de estudios el modo elegido fue BiPAP, aunque en el estudio de Delclaux y cols<sup>216</sup>, únicamente se aplicó CPAP. La interfase utilizada fue mayoritariamente la mascarilla facial<sup>213,216,419</sup>, pero, algunas series, usaron la interfase tipo máscara facial total<sup>418,423,426</sup> o tipo Helmet<sup>330</sup>.

Los parámetros ventilatorios utilizados en nuestros pacientes, IPAP inicial y máxima, fue de 15 y 18 cm H<sub>2</sub>O, respectivamente; y la EPAP inicial y máxima de 7,4 y 9,5 cm H<sub>2</sub>O, respectivamente. La FiO<sub>2</sub> inicial y máxima de 75 y 85%, respectivamente. Estos niveles de presión utilizados coinciden con lo publicado en otros estudios para esta patología. Así, en el estudio controlado aleatorizado de Ferrer y cols<sup>213</sup>, en pacientes con IRA hipoxémica, los valores de IPAP y EPAP media fueron 16 y 7 cm H<sub>2</sub>O, respectivamente. En el ensayo de Uçgun y cols<sup>418</sup>, los niveles de IPAP y EPAP fueron 17,4 y 9,6 cm H<sub>2</sub>O, respectivamente. En el ensayo controlado aleatorizado publicado por Zhan y cols<sup>419</sup>, el nivel de EPAP máximo fue de 6,5 cm H<sub>2</sub>O y de soporte de presión sobre EPAP de 10,5 cm H<sub>2</sub>O. En este último, llama la atención que los niveles de EPAP fueron ligeramente inferiores a los utilizados en nuestro trabajo y en otras series. Esto podría explicarse, al menos en parte, por la mayor gravedad de nuestros pacientes, empleando un nivel más alto de EPAP en aras de conseguir un mayor reclutamiento alveolar.

Respecto a la duración media de la VMNI, en nuestro trabajo, fue de 2,6 días y 40 horas. En el estudio de Ferrer y cols<sup>213</sup> y en el de Zhan y cols<sup>419</sup>, fue de 3,5 y 3 días, respectivamente, mientras que en los de Uçgun y cols<sup>418</sup> y en el de Agarwal y cols<sup>426</sup>, de 58,3 y 67,6 horas, respectivamente.

La valoración del intercambio gaseoso mediante la relación  $PaO_2/FiO_2$  en nuestra serie, mostró un valor inicial pre-ventilación de 130, elevándose a la hora de la terapia ventilatoria hasta 149. Asimismo, la frecuencia respiratoria basal fue de 36 respiraciones por minuto, disminuyendo hasta 33 tras una hora de terapia. Las series analizadas muestran una amplia variabilidad en los valores de la  $PaO_2/FiO_2$ . En lo que se refiere al intercambio gaseoso, los pacientes de Zhan y cols<sup>419</sup> con LPA muestran un valor de  $225 \pm 17$ , y los pacientes de Ferrer y cols<sup>213</sup> de  $102 \pm 21$ . La frecuencia respiratoria basal de los pacientes con SDRA en la serie de Uçgun y cols<sup>418</sup> fue similar a la nuestra, de 36 respiraciones por minuto.

En cuanto a las complicaciones, cerca de la mitad de los pacientes presentaron, al menos, una complicación relacionada con la VMNI (44,4%). Las más frecuentes fueron la lesión nasofrontal (35,6%), irritación ocular (17,3%), claustrofobia (6,2%) y distensión gástrica (5,7%). En las diferentes publicaciones, estos datos son muy variables y, además no siempre se hace referencia a ellas. No aparece ninguna complicación entre los sujetos de la serie publicada por Rocker y cols<sup>423</sup> o, se evidencia en el 100% de los pacientes incluidos en el ensayo controlado y aleatorizado publicado por Gregoretti y cols<sup>434</sup>. En éste, el alto porcentaje se debe a la aparición de lesiones cutáneas en el 100% de los pacientes del estudio.

El éxito de la técnica ventilatoria ocurre en 113 de nuestros pacientes, lo que supone un 26,8%. En los 308 pacientes restantes la VMNI fracasó, y de éstos, 257 fueron intubados y conectados a VMI. Las principales causas de intubación fueron el empeoramiento o no mejoría de la insuficiencia respiratoria (86,8%) y la presencia de shock refractario (10,5%). En general, en las diferentes publicaciones, la tasa de éxito encontrada es superior a la de nuestra serie, siendo mayor en los estudios controlados y aleatorizados que en las series observacionales. En la serie de Rocker y cols<sup>423</sup>, el éxito de la VMNI es del 50%, similar a las del trabajo multicéntrico europeo<sup>330</sup>, del 54%. Sin embargo en el estudio de Rana y cols<sup>334</sup>, el porcentaje de fracaso es parecido al nuestro, 70,3%, así como en el estudio de Bhadade y cols<sup>427</sup>, con una tasa de fracaso del 65%. En los dos ensayos aleatorizados publicados, uno encuentra un porcentaje de

éxito de la VMNI del 40% y, sin embargo en el ensayo de Zhan y cols<sup>419</sup>, que incluye a pacientes con LPA y una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> basal elevada, el porcentaje de éxito fue del 95%.

La media de la estancia en UCI y hospitalaria, en nuestro estudio, fue de 13 días y de 28 días, respectivamente. En otros estudios la estancia en UCI es de 10 días en el estudio de Agarwal y cols<sup>426</sup> y de 11 días en el de Uçgun y cols<sup>418</sup>. En el estudio controlado aleatorizado de Zhan y cols<sup>419</sup>, de pacientes con LPA, tanto la estancia en UCI como la hospitalaria son menores que en nuestra serie, 7 días y 20 días, respectivamente.

En cuanto a la evolución de los pacientes estudiados, un 53% de ellos son dados de alta de UCI vivos y, mientras que del hospital, el porcentaje es del 48,7%. En el estudio de Antonelli y cols<sup>330</sup>, la mortalidad en UCI y hospitalaria fue del 28% y 36%, respectivamente. Otros estudios han comunicados mejores porcentajes, en torno al 30%<sup>418,423</sup>.

### V.3. EFECTIVIDAD DE LA VMNI EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA HIPOXÉMICA GRAVE O SDRA

En nuestro trabajo definimos el éxito de la VMNI como la evitación de la intubación endotraqueal y la supervivencia en UCI, permaneciendo en planta al menos 24 horas vivo, con situación de conciencia normal y sin precisar VMNI. De esta forma, intentamos evitar el sesgo producido por los pacientes que presentan ONI. Si se definiera el éxito de VMNI únicamente como la evitación de intubación, los pacientes con ONI podrían fallecer sin ser intubados y ser considerados como éxito o no fracaso y, se sobreestimaría la efectividad de la técnica. De igual forma, al introducir en la definición la estancia en planta de hospitalización de al menos 24 horas sin precisar VMNI, evitamos el sesgo de pacientes que, son dados de alta a planta, para morir acompañados de su familia por limitación de esfuerzo terapéutico.

En nuestra serie de pacientes con SDRA, de diferentes grados y etiologías, la frecuencia global de éxito de la VMNI y de mortalidad hospitalaria fue del 26,8% y 51,3%, respectivamente. La mortalidad hospitalaria varía entre los que presentaron éxito y fracaso de la VMNI, que fue del 9,7% y 66,6%, respectivamente. En la mayoría de las publicaciones que han abordado este tema, los resultados son muy variables tanto en lo que se refiere a éxito de la técnica como en mortalidad.

En comparación con nuestros resultados, el estudio observacional publicado por Rana y cols<sup>334</sup>, realizado en dos UCIs, es el que presenta mayor similitud. Asimismo, la tasa de éxito de la VMNI fue del 29,7%, con una mortalidad del 68% en el grupo de pacientes con fallo de VMNI, muy superior al 39% predicho según APACHE II, sin que se produjese ninguna muerte en aquellos con éxito de la técnica. En este trabajo, se incluyeron a pacientes con shock, pero eran excluidos aquellos pacientes con ONI. Si estos pacientes hubiesen sido incluidos, al igual que en nuestro trabajo, con alta probabilidad, hubiese supuesto la publicación de mayores tasas de mortalidad y fracaso que las obtenidas en nuestro trabajo.

Aunque se trata de una muestra poco numerosa, peores resultados obtiene el subgrupo de pacientes del ensayo aleatorizado publicado por Ferrer y cols<sup>213</sup>, que

presenta 7 pacientes con SDRA, con un porcentaje de éxito del 15% y de mortalidad del 71%.

Mejores resultados son los publicados en el estudio prospectivo de cohortes multicéntrico de Antonelli y cols<sup>249</sup>, que incluye a 354 pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica, de los cuales 86 padecían SDRA. La tasa de evitación de la intubación fue del 49% y la de mortalidad en UCI del 30%. El mismo autor, lidera un estudio multicéntrico prospectivo llevado a cabo en tres UCIs europeas, que incluyó a un grupo elevado de paciente con SDRA en fase precoz<sup>330</sup>. El uso de la VMNI consiguió una mejoría en la oxigenación junto con la evitación de la intubación en el 54% de los pacientes. Esto, además se asoció con una menor tasa de NAVM y de mortalidad en UCI. En este estudio, tanto la tasa mortalidad en UCI como hospitalaria fueron menores en comparación con nuestros resultados, 28% y 36%, respectivamente<sup>330</sup>. Los mejores resultados del estudio de Antonelli pueden ser explicados por los diferentes criterios de selección de los pacientes. En nuestro trabajo, se incluyeron pacientes en los que, en muchas ocasiones, la VMNI estaría claramente desaconsejada. Es decir, no quedaron excluidos pacientes en situación de shock ni en fracaso multiorgánico severo. En general, este tipo de pacientes con SDRA no se incluyen en otros estudios, lo que condicionan una mayor tasa de fracaso en nuestra serie. Estos factores relacionados con la gravedad explican la amplísima variabilidad de resultados.

De igual modo, mejores porcentajes se publican en el estudio controlado y aleatorizado de Uçgun y cols<sup>418</sup>, formado únicamente por 10 pacientes en el grupo de soporte no invasivo. Este autor encuentra una tasa de éxito de la VMNI y de mortalidad del 40% y 30%, respectivamente. Probablemente se deba a que incluía pacientes de menor edad y gravedad. Superiores porcentajes son los publicados por Covelli y cols<sup>435</sup>, en su serie de 35 pacientes con SDRA de diferentes etiologías, cuyo criterio de inclusión fue tener una  $PaO_2/FiO_2 < 250$ , tratados con CPAP mediante máscara facial, donde la tasa de éxito fue del 86%. El motivo de la intubación en esta serie fue intolerancia de la máscara o falta progresiva de cooperación por parte del paciente. En esta serie antigua, no muy bien descrita, se incluyen algunos pacientes

con patología cardíaca o embolismo pulmonar, lo que podría explicar, en parte, los excelentes resultados.

También presenta mejores resultados Agarwal y cols<sup>426</sup> en su serie de 40 pacientes con insuficiencia respiratoria aguda. De éstos, 21 presentaban LPA o SDRA, obteniendo un 33% de tasa de mortalidad, sin que ningún paciente con éxito de la VMNI falleciera y, logrando un 42% de evitación de la intubación.

La serie de pacientes con patología principalmente infecciosa publicada por Bhadade y cols<sup>427</sup>, obtuvo una tasa de mortalidad superior a la nuestra, del 57%, que podría justificarse por la exclusión de pacientes con SDRA de origen traumático, con un mejor pronóstico "*a priori*". Únicamente se aplicó VMNI a pacientes con un índice de oxigenación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> superior a 200 mm Hg. Este criterio lo cumplen 17 de los 58 pacientes del estudio, evitando la intubación en 6 de ellos, lo que supuso una tasa de éxito del 35%.

Pero, sin duda, los mejores resultados en cuanto a mortalidad y éxito de la terapia ventilatoria son los presentados en la serie de Zhan y cols<sup>419</sup>, con un 5% y 95%, respectivamente. Probablemente, la justificación de estos resultados es la menor gravedad y menor grado de hipoxemia de los pacientes incluidos (índice SOFA medio de 3,9 puntos, y PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> entre 200-300 mm Hg), la exclusión de los pacientes en situación de shock y la menor edad de los pacientes, ya que eran excluidos los de edad mayor de 70 años. La selección rigurosa de los pacientes en este ensayo aleatorizado y controlado, pero también el que el ensayo se terminara de forma precoz sin llegar a reclutar los pacientes inicialmente previstos, explica estos excelentes resultados, difícilmente extrapolables a la mayoría de pacientes afectados de SDRA.

Otra forma de analizar la efectividad de una técnica sería mediante el cálculo de la tasa estandarizada de mortalidad<sup>436</sup>. De esta forma, se compara el porcentaje de mortalidad hospitalaria observada en una serie de pacientes con el porcentaje de fallecidos que deberían de producirse en esa serie según lo calculado por algunos de los índices de gravedad utilizados en UCI. Aún con algunas consideraciones, si la mortalidad observada es mayor que la esperada, podría asumirse un deficiente

funcionamiento de la UCI. Si por el contrario la relación es menor de 1, al ser la mortalidad observada menor que la esperada, el funcionamiento es adecuado.

En nuestro caso, la tasa estandarizada de mortalidad se ha realizado mediante el cálculo de la mortalidad predicha por el índice SAPS II. La mortalidad hospitalaria predicha sería del 41% lo que constituye una tasa estandarizada de mortalidad del 1,21. La mortalidad hospitalaria fue del 24,7% para el grupo con éxito de la VMNI y, del 48,4% para aquellos en los que fracasa. La tasa estandarizada de mortalidad en los pacientes con SDRA según se obtuviera éxito o fracaso de la técnica es de 0,4 y 1,37, respectivamente. Estas cifras apuntan a que el mayor beneficio de la VMNI se produce en los pacientes con éxito en la terapia donde se evita la intubación endotraqueal, mientras que, en los pacientes donde la técnica fracasa el beneficio es mucho menor, con un incremento de la tasa estandarizada de mortalidad, lo que podría indicar que se produce un exceso de mortalidad en estos pacientes.

Se ha debatido durante los últimos años, la relación entre un retraso en la intubación en el grupo de pacientes con fracaso de la VMNI y un peor pronóstico, afectando sobre todo a los pacientes sin patología respiratoria previa. En nuestro trabajo, entre los pacientes intubados con IRA “de novo”, la duración de la VMNI fue más corta entre los pacientes que fueron dados de alta vivos, que en los fallecidos ( $35,4 \pm 30,4$  horas versus  $43,4 \pm 37,4$  horas), siendo el resultado estadísticamente significativo ( $p = 0,018$ ). En este grupo de pacientes, la duración de la VMNI previa a la intubación se asoció con un aumento de mortalidad, no observándose esta asociación en aquellos pacientes con patología respiratoria o cardíaca previa. Por lo que el retraso en la intubación en pacientes con IRA “de novo” puede conllevar un aumento de mortalidad<sup>334,431</sup>. Pensamos que si los predictores de fracaso están presentes, evitar el retraso en la intubación en pacientes con IRA “de novo”, puede potencialmente disminuir la mortalidad. Estos hallazgos están en consonancia con lo objetivado por Demoule y cols<sup>431</sup>. En su estudio multicéntrico, se evidencia un incremento de mortalidad en los pacientes con IRA “de novo” en los que fracasa la VMNI.

En definitiva, todos estos datos apuntan, “*a priori*”, a que en los pacientes con IRA hipoxémica, y en su forma más grave, el SDRA, la aplicación de VMNI es poco efectiva

para impedir la intubación orotraqueal y/o el éxito de los pacientes. La mayoría de estudios concluyen que la aplicación de la técnica debe llevarse a cabo en unidades monitorizadas, de forma cautelosa y por profesionales con amplia experiencia en la misma.

#### V.4. SEGURIDAD DEL PACIENTE CON SDRA. COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LA VENTILACIÓN NO INVASIVA

La seguridad de la VMNI, cuando se aplica en pacientes con insuficiencia respiratoria, hace referencia a los riesgos inherentes de esta técnica ventilatoria.

En los últimos años, el uso de la VMNI para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda se ha generalizado, añadiendo, además de los efectos beneficiosos de la misma, una serie de complicaciones acompañantes<sup>272</sup>.

La forma más grave de insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica, el síndrome distrés respiratorio, supone en sí mismo un aumento del riesgo de fracaso de VMNI, ya que, la eficacia de la técnica viene condicionada por la severidad y el tipo de patología respiratoria<sup>437</sup>. Por este motivo, el uso de la VMNI en estos pacientes continua siendo motivo de controversia, que sin llegar a ser una contraindicación, se debe seleccionar de forma cuidadosa los pacientes candidatos a ser tratados con ella.

Podemos mejorar la seguridad de la técnica siendo conscientes de los factores predictivos y reconociendo de forma precoz los efectos adversos de la misma<sup>174,282,284,438</sup>.

Las complicaciones de la VMNI pueden considerarse mayores, o lo que es lo mismo, que suponen una seria amenaza para la vida del paciente e incluyen neumonía, barotrauma y efectos sobre la hemodinámica, o menores, que son aquellas que derivan en problemas médicos leves o transitorios. En general, éstas últimas, suelen estar relacionadas con la interfaz o presión-flujos utilizados. Entre ellas, lesiones faciales, claustrofobia, sequedad de mucosas, conjutivitis o aerofagia<sup>437</sup>.

Muchos de los estudios publicados sobre VMNI no incluyen en sus resultados las complicaciones derivadas de la técnica, o en algunos casos, las especificaciones sobre la frecuencia y el tipo de complicación están insuficientemente reseñadas. Todo esto dificulta el conocimiento y la comparación entre las diferentes series analizadas.

En nuestra amplia serie de pacientes con SDRA tratados mediante ventilación no invasiva, las complicaciones relacionadas con la VMNI fueron frecuentes, afectando

hasta al 44,4% de los pacientes analizados. Los datos publicados en la literatura tanto en pacientes con SDRA como en otros tipos de patología respiratoria, se caracterizan por una amplísima variabilidad. Así, se pueden encontrar series de casos sin ninguna complicación, como otras con el 100% de pacientes con al menos una complicación. En la serie de Meduri y cols<sup>439</sup>, formada por pacientes con IRA hipoxémica, el porcentaje de pacientes con complicaciones derivadas de la VMNI fue del 16%.

Nuestra elevada tasa de complicaciones está en relación con el diagnóstico de la lesión cutánea secundaria a la presión de la mascarilla sobre los puntos faciales de apoyo, que supone la principal complicación de la VMNI. En nuestro caso, se contabilizó cualquier lesión en la región facial, ya sea en la zona de aplicación de la interfaz, a nivel de la nariz o en los puntos de presión del arnés, que produjese enrojecimiento cutáneo, dolor o molestia, presentándose en casi el 36% de los pacientes.

En general, en otros trabajos publicados, la presencia de lesión cutánea es muy variable. En el ensayo clínico de Zhan y cols<sup>419</sup>, describe un sólo caso (4,8%) de lesión facial, a pesar de que la duración de la terapia es elevada (3 días). Meduri y cols<sup>439</sup>, obtiene un porcentaje de lesión cutánea del 13%, aunque la duración media de VMNI fue menor (25 horas). Mayor tasa de lesión cutánea se ha comunicado por Ferrer y cols<sup>213</sup> (25%) y en la serie de Uçgun y cols<sup>418</sup> (30%). Por último, Gregoretti y cols<sup>434</sup>, en un ensayo controlado y aleatorizado, evidenció lesión cutánea en el 100% de los pacientes asignados a mascarilla orofacial y necesidad de VMNI con una duración superior a 12 horas. La elevada presencia de lesión cutánea que afectó a todos los pacientes, podría explicarse por la no instauración de medidas preventivas, como la aplicación de parches coloidales para prevenir lesión y, sobre todo, porque se contabiliza cualquier enrojecimiento de la piel.

El desarrollo de lesiones faciales, más o menos graves, es un factor que puede limitar la tolerancia y duración de la VMNI. El ajuste excesivo del arnés, el uso de elevado volumen de aire en la almohadilla de la mascarilla o de presiones inspiratorias elevadas son factores que favorecen la aparición de lesiones, principalmente a nivel nasal<sup>440</sup>.

Entre las complicaciones más importantes, y que se pueden relacionar con un empeoramiento de la IRA, destacan distensión gástrica, claustrofobia, vómitos, broncoaspiración, infección pulmonar y neumotórax. De todas estas complicaciones, la claustrofobia y la distensión gástrica fueron las más frecuentes en nuestro trabajo, con porcentajes del 6,2% y 5,7%, respectivamente. La intolerancia total de la VMNI, que impidiera su aplicación, se presentó únicamente en el 2,6% de los pacientes. Los diferentes trabajos que analizan las complicaciones de la VMNI muestran resultados dispares en cuanto a la presentación de esta complicación, con porcentajes del 5%<sup>243,255,327,441,442</sup> al 30-40%<sup>272</sup>. Girault y cols<sup>258</sup>, en el ensayo controlado aleatorizado en pacientes con IRA hipercápnica, en el que comparó la tolerancia de dos tipos de interfaces diferentes, no se produjo ningún caso de distensión gástrica. Meduri y cols<sup>439</sup>, publica un porcentaje del 2%, apareciendo esta complicación únicamente en 3 de los 158 pacientes incluidos en su estudio. Estos últimos datos son similares a los obtenidos por Ferrer y cols<sup>213</sup>. Un porcentaje mayor obtiene Zhan y cols<sup>419</sup>, en su trabajo publicado en 2012, en el que comparó el tratamiento precoz con VMNI y, tratamiento con oxigenoterapia a altas concentraciones en pacientes con LPA, estando cercano al 20%.

Durante la VMNI, el volumen de gas administrado se reparte entre el sistema respiratorio y estómago, en función de la resistencia de la vía aérea y la presión del esfínter esofágico superior que, a su vez, depende de la posición de la cabeza, del tiempo inspiratorio y del volumen tidal administrado<sup>280</sup>. Medidas tales como la elección de la mascarilla de tamaño adecuado, colocación de sonda nasogástrica, optimización de los parámetros ventilatorios y colocación incorporada de la cabeza del paciente, pueden disminuir la presentación de esta complicación. De hecho, Confalonieri y cols<sup>327</sup>, objetiva un único caso de distensión gástrica (4%), que se soluciona tras la colocación de una sonda nasogástrica. Aunque no suele ser una causa de intolerancia de la VMNI, sí que podría favorecer la aparición de vómitos y aspiración de contenido gástrico que, pueden conducir a otras complicaciones mayores (neumonía por broncoaspiración, rotura gástrica, síndrome compartimental abdominal, etc)<sup>174</sup>. En todas las series publicadas, los vómitos, la broncoaspiración y la infección respiratoria nosocomial fueron muy poco frecuentes. En nuestra serie, los

vómitos lo presentaron el 1,4% de los pacientes y en todos ellos fracasa la VMNI. Lo mismo que ocurre con el único episodio de broncoaspiración (0,2%) y con los 9 casos de neumonía nosocomial (2,1%), que pertenecen al grupo en el que fracasa la VMNI.

En otras series publicadas, estas complicaciones se presentan raramente. La neumonía aspirativa se ha descrito en porcentajes cercanos al 5%<sup>13,174,272,437,443</sup>. En el metaanálisis de Carron y cols<sup>437</sup>, tanto los vómitos como la neumonía nosocomial están descritos como complicaciones infrecuentes, aunque probablemente, en la mayoría de los estudios analizados estas complicaciones sean más frecuentes que las notificadas en los mismos.

Otra de las complicaciones importantes relacionada con la VMNI es la presencia de claustrofobia, que produce discomfort e intolerancia. Pese a que el discomfort es frecuente, afectando hasta al 50% de los pacientes<sup>272,437</sup>, suele minimizarse mediante la explicación de la técnica al paciente, la elección correcta de la interfaz o el cambio de la misma, evitando el ajuste excesivo del arnés y, generalmente, no tiene mayor repercusión. Sin embargo, las formas más graves de claustrofobia son menos frecuentes, pudiendo presentarse entre un 5% y un 20%<sup>437</sup>, aunque sí puede ser causa de intolerancia total a la VMNI, que conlleve la suspensión de la técnica. En nuestra serie, el 6,2% de los pacientes presentaron claustrofobia, motivando la suspensión de la VMNI por intolerancia total en un único caso entre los pacientes con éxito de la técnica y en 10 pacientes con fracaso de la misma. En la serie de Kramer y cols<sup>199</sup>, un 13% de los pacientes presenta intolerancia que implica fracaso de la VMNI. Un porcentaje similar, 14% se informa en otra serie, con necesidad de intubación en el 5% de los casos<sup>216</sup>.

La presencia de neumotórax es una de las complicaciones relacionadas con la VMNI que ocurre raramente, pero no por ello carente de gravedad. En la génesis del neumotórax durante la VMNI puede estar implicado no sólo el empleo de presiones elevadas, sino también la presencia de asincronía entre el paciente y el ventilador. Esta complicación, mucho menos frecuente que en la ventilación convencional, se observa en nuestra serie en el 1% de los pacientes, ninguno de ellos en el grupo con éxito de la técnica. Los casos publicados de neumotórax durante la VMNI son anecdóticos<sup>444,445</sup>,

tanto en el paciente agudo como crónico. Wood y cols<sup>446</sup> describe un único caso de neumotórax (6,3%) en su serie de 11 pacientes ventilados de forma no invasiva. En la serie de 63 pacientes, que precisaron VMNI en 72 ocasiones, el porcentaje fue similar, del 6,9%<sup>447</sup>.

#### V.5. FACTORES PREDICTIVOS DEL RESULTADO DE LA VMNI EN PACIENTES CON SDRA

El conocimiento de los factores predictivos del resultado de la VMNI, en una población de pacientes afectados de insuficiencia respiratoria, es esencial para delimitar la correcta utilización de la técnica ventilatoria, al seleccionar de forma adecuada a los pacientes en los que la técnica tiene mayor probabilidad de éxito. El estudio de los factores predictivos del resultado de la VMNI, se ha realizado abordando la relación entre variables mediante análisis univariante y multivariante.

Como se ha citado anteriormente, en algunos estudios, la existencia o desarrollo de LPA o SDRA, es un factor predictivo para fracaso de la VMNI<sup>213,249,330,334,428</sup>, condicionando en sí mismo una dificultad añadida para obtener un resultado óptimo.

Mediante análisis univariante, la mayoría de los parámetros respiratorios y hemodinámicos basales, al inicio del soporte ventilatorio, influyen en el resultado de la terapia con VMNI. Excepto la frecuencia cardíaca, la PaCO<sub>2</sub> y la puntuación en la escala de Glasgow, un mejor nivel del resto de parámetros analizados, se relaciona con el éxito terapéutico. Asimismo, los parámetros obtenidos a la hora de iniciada la terapia, exceptuando la frecuencia cardíaca, fueron mejores en aquellos pacientes en los que el resultado fue satisfactorio. Estos hallazgos han sido mostrados por otros autores, analizando la evolución respiratoria en pacientes con exacerbación aguda de EPOC<sup>287</sup>. Estos datos, permiten afirmar que, la mayor gravedad del fracaso respiratorio, en términos de mayor afectación del intercambio gaseoso, condiciona una mayor tasa de fracaso de la VMNI. De igual forma, la mejoría de la frecuencia respiratoria, de la presión arterial y de los parámetros gasométricos, son buenos predictores de resultado. Cuando se analizan estos factores mediante análisis multivariante, únicamente la mejoría de la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> y el bicarbonato sérico a la hora de tratamiento, se relacionaron con éxito de la VMNI, mientras que el aumento de la frecuencia respiratoria a la hora de iniciado el soporte ventilatorio, se relacionó de forma independiente con el fracaso.

Algunos de estos hallazgos coinciden con los de otros estudios. Así, Uçgun y cols<sup>418</sup>, en su estudio, mediante el análisis univariante, relaciona la mejoría de la oxigenación, es

decir, la relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  en las primeras 24 horas de tratamiento ventilatorio, con el éxito de la técnica. Rana y cols<sup>334</sup>, encuentra en el análisis univariante, que la presencia de acidosis metabólica (medida por el nivel del exceso de bases) y, el mayor grado de hipoxemia basal (medida mediante la relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ), están presentes en aquellos en los que no se logra el éxito de la VMNI. En este mismo estudio, el análisis multivariante muestra que los predictores independientes del fracaso de la técnica son la presencia de shock, existencia de acidosis metabólica e hipoxemia severa. A diferencia de nuestros resultados, aunque en este estudio existe una tendencia a una mejoría de la oxigenación tras haber iniciado la VMNI entre los que es exitosa la terapia, no se encuentran diferencias significativas. En el estudio de Antonelli y cols<sup>330</sup>, en lo relativo a parámetros respiratorios y analíticos, la frecuencia respiratoria, el pH arterial y la  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , a la hora de iniciada la VMNI, con valores de corte, de 29 rpm, 7,37 y 175 mm Hg, respectivamente, se relacionan mediante el análisis univariante con la evitación de la intubación. En el análisis multivariante, el índice de oxigenación a la hora, junto al valor del índice SAPS II, persistían como factores de riesgo independientes.

De forma univariante, una de las variables analizadas que se relacionan con el éxito o fracaso de la VMNI en los pacientes con SDRA, es la etiología del mismo. En nuestro estudio, la etiología infecciosa y posquirúrgica presentaron un porcentaje de fracaso más elevado, mientras que los de origen traumático mostraron mejores resultados.

En nuestra población, la edad más elevada se relaciona con el resultado de la VMNI en los pacientes con SDRA, siendo un factor independiente para el fracaso de la técnica ventilatoria. En el estudio de Antonelli y cols<sup>330</sup>, mediante análisis univariante, la edad igual o mayor a 58 años y el género masculino, se relacionan con el fracaso de la VMNI. Estos hallazgos no se corresponden con otros estudios, donde ni la edad ni el género, se asocian con el resultado de la técnica<sup>334,418</sup>. Un estudio, excluye a aquellos pacientes con alto riesgo de fracaso de VMNI, estando entre ellos los sujetos de más de 70 años<sup>419</sup>.

El nivel de gravedad al inicio de la terapia ventilatoria, medido por cualquiera de los índices utilizados en UCI, se relaciona claramente con el resultado. Los pacientes con

fracaso de VMNI presentaron un nivel más elevado en el índice SAPS II (valor medio 51) que en los que en la técnica fue exitosa (valor medio 40). Este hallazgo se ha comunicado en series generales de pacientes con fracaso respiratorio<sup>297,448</sup> como en pacientes con fracaso LPA/SDRA, tanto en análisis univariante<sup>330,334</sup> como en multivariante<sup>330</sup>.

También se relaciona el resultado de la VMNI con la gravedad del paciente durante la evolución del proceso patológico. El SDRA forma parte del síndrome de disfunción multiorgánica, que es un proceso evolutivo pudiendo mejorar o empeorar, afectando a otros sistemas u órganos. En nuestro estudio, utilizamos el índice SOFA, por la facilidad en la medición en la clínica diaria. En nuestros pacientes, la mayor afectación multiorgánica, que se corresponde con un mayor valor de SOFA máximo durante el periodo de soporte no invasivo, es un claro prescriptor de fracaso de la VMNI (valor medio de 9 puntos en casos de fracaso y 3 en los que la VMNI es exitosa). Esta variable sigue siendo un predictor independiente en la comparación multivariante. Este hallazgo, refuerza la recomendación de que, el paciente con fracaso multiorgánico no es un buen candidato para VMNI debido a su elevada posibilidad de fracaso<sup>182</sup>. De hecho, en nuestra serie, la presencia de shock o un menor nivel de presión arterial media al inicio de la VMNI, se relacionó claramente con el fracaso. En la práctica clínica diaria en nuestra unidad, la presencia de fracaso multiorgánico no es una contraindicación absoluta para VMNI, pero hay que esperar un mayor número de fracasos de la VMNI a medida que exista un mayor número de órganos disfuncionantes. Esta relación entre incremento de la gravedad del fracaso multiorgánico y el fracaso de la VMNI se ha objetivado en niños con lesión pulmonar aguda, donde, a medida que se suma un nuevo fallo orgánico, la posibilidad de fracaso de la VMNI aumenta considerablemente<sup>449</sup>, al igual que ocurre en adultos con neumonía debido a virus H1N1<sup>340</sup>.

Otra variable relacionada con el resultado, y que no ha sido muy estudiada en las series publicadas, es la procedencia de los pacientes antes de ingresar en UCI. En nuestro caso, no existen diferencias en el resultado en función de la procedencia de urgencias o de planta de hospitalización. Aunque en este último caso, un mayor

número de días ingresado en planta, antes de la admisión en UCI, sí se relacionó con un porcentaje de fracasos más elevado. Esta asociación podría estar en relación con una consulta más precoz desde el área de Urgencias, que cuando el paciente pasa a planta y permanece en ella, con lo que la aplicación de VMNI se demora. Este hecho, está favorecido porque la aplicación de VMNI, en nuestra UCI, únicamente está desestimada en pacientes con muy mala calidad de vida previa y, sobre todo, por la no disponibilidad de camas libres en UCI. Esto hace que, la mayoría de pacientes que se consultan por insuficiencia respiratoria, acaban siendo ventilados de forma no invasiva en nuestro servicio.

La relación entre ventilador, parámetros utilizados y duración de la VMNI con el resultado de la VMNI, muestra un hallazgo importante: la utilización de ventiladores más modernos y con más recursos no se relaciona con una mayor tasa de éxito. La aplicación del modelo VISION no tiene más beneficio que la aplicación del modelo ST-D, que no dispone de monitorización de curvas de presión, flujo y volumen, posibilidad de variación de la rampa inspiratoria o de módulo de oxigenoterapia. La explicación podría venir determinada por, al menos, dos razones. En primer lugar, en los pacientes con IRA más graves, en los que presumiblemente, existe una mayor posibilidad de fracaso, se han usado los ventiladores con mayor número de prestaciones. En segundo lugar, el modelo BIPAP ST-D se ha utilizado únicamente en los primeros años de estudio, cuando disponíamos de pocos ventiladores de alta gama. Aunque el porcentaje de fracasos es mayor con los ventiladores de menores prestaciones, esta diferencia no alcanza significación estadística por el pequeño número de pacientes en el grupo tratado con BIPAP ST-D. El tipo de ventilador utilizado ha sido poco analizado como factor que pueda influir en el resultado de la VMNI en pacientes con fracaso respiratorio. En 2014, se publica el estudio de Zhang y cols<sup>420</sup>, en el que se usaron diferentes tipos de ventiladores, específicos o no de UCI, en pacientes con LPA. Los hallazgos sugieren que, los mejores resultados se obtienen con la aplicación de ventiladores más complejos y con mayores prestaciones.

Cuando se analiza la asociación entre parámetros ventilatorios y el resultado de la técnica ventilatoria, los hallazgos encontrados pueden llevar a confusión. Dichos

hallazgos tienen que ver con la relación entre los niveles de asistencia inspiratoria y espiratoria y, el fracaso de la VMNI. En los pacientes con fracaso de la VMNI, se emplea el ventilador con niveles más elevados de IPAP y EPAP que en los pacientes en los que la VMNI es exitosa. Pero esto no quiere decir que la utilización de presiones de asistencia elevadas conduzca a un mayor número de fracaso, sino más bien que, estos parámetros son marcadores de gravedad del proceso respiratorio, y la elevación de ambos parámetros se realiza ante la no mejoría de la situación de fracaso respiratorio. Debido a ello, a los pacientes con VMNI, ante la ausencia de mejoría o empeoramiento del índice de oxigenación, intentamos mejorar el intercambio gaseoso aplicando mayores niveles de presión. De igual forma, la duración de la VMNI, tanto en días como horas, es significativamente mayor en los pacientes con éxito, probablemente porque el fracaso conlleva, en algunos casos de forma muy precoz, a la intubación endotraqueal y ventilación convencional, acortando el tiempo de VMNI. Hallazgos similares son los encontrados por Antonelli y cols<sup>330</sup>, donde un resultado satisfactorio, se asocia a niveles de presión de soporte y de PEEP menores y a una duración de la VMNI, medida en horas, mayor. En otros estudios, como el de Rana y cols<sup>334</sup>, no se encuentra esta relación.

En los pacientes con SDRA, aunque la aparición de complicaciones relacionadas con la VMNI es más frecuente en aquellos con fracaso de la misma, no llega a alcanzar la significación estadística. No ocurre lo mismo entre el número de complicaciones por paciente y el resultado de la terapia. Algunas complicaciones relacionadas con la VMNI, aunque consideradas como menores, pueden tener mucha importancia al influir en el fracaso, por dificultar su aplicación. De hecho, el 23% de los pacientes con éxito las desarrollaron frente al 77% de los fracasos. Entre ellas destaca las lesiones cutáneas como las más frecuentes (26% y 74%, respectivamente), que son las responsables de una inadecuada adaptación de la mascarilla a la cara del paciente, por el discomfort, molestias o dolor que produce, estando perfectamente aceptado que, una buena adaptabilidad a la mascarilla, que permita al paciente sentirse confortable, es clave para alcanzar el éxito y evitar la intubación<sup>251</sup>. Entre el resto de complicaciones, únicamente la presencia de distensión gástrica se relaciona con el resultado de la terapia, siendo más frecuente entre los que fracasa. Probablemente, esta complicación

ocurre como consecuencia de un mayor nivel de presión inspiratoria y espiratoria aplicada en estos pacientes.

## V.6. FACTORES PREDICTIVOS DE MORTALIDAD HOSPITALARIA EN PACIENTES CON SDRA

La mortalidad hospitalaria de los pacientes con SDRA sigue siendo elevada. En nuestra serie de pacientes ventilados de forma no invasiva es del 51,3%. El rango de mortalidad publicado en diferentes estudios y revisiones es muy amplio variando entre el 15 y el 71%, siendo menor en los ensayos aleatorizados<sup>332</sup>. Así, en el metaanálisis de Luo y cols<sup>333</sup>, donde únicamente evalúa ensayos controlados y aleatorizados, la mortalidad de los pacientes con VMNI era el 21%.

Como ocurre con los factores predictivos del resultado de la VMNI, numerosos factores y, a menudo similares, se encuentran relacionados con la supervivencia hospitalaria de los pacientes con SDRA y tratados con VMNI. Es importante conocerlos porque delimitarían mejor en que pacientes la VMNI es poco útil o incluso peligrosa.

Un estudio llevado a cabo en pacientes con IRA mostró que el uso de VMNI es un factor independiente para disminuir tanto la intubación como la mortalidad<sup>167</sup>, aunque este beneficio es más evidente en pacientes EPOC. Recientemente se publica un metaanálisis<sup>415</sup> acerca de la supervivencia tras el uso de VMNI en el fracaso respiratorio agudo. Los resultados sugieren que el uso de la VMNI mejora la supervivencia en la mayoría de los casos, excepto cuando ésta se usa para facilitar la extubación o para conseguir una extubación precoz. Aunque el beneficio sobre la supervivencia se mantiene aún incluyendo aquellos estudios que permiten el “cruce de pacientes” a VMNI cuando fracasa la terapia asignada inicialmente, sugiere que la VMNI usada como tratamiento de rescate es menos efectiva que como primera línea de tratamiento. El metaanálisis incluye 18 estudios de IRA, de diversas etiologías, con una población muy heterogénea que incluye a pacientes inmunodeprimidos y cuidados agudos prehospitalarios. La VMNI resulta efectiva reduciendo la mortalidad en el subgrupo de tres estudios que incluye a pacientes con IRA severa, en los que se compara VMNI frente a VMI. Los autores subrayan el hecho de ser cautos en los casos de IRA severa y SDRA severo, ya que se ha publicado tasas de fracaso de VMNI del 80%<sup>332</sup> hasta 100%<sup>450</sup> en los casos en los que se unen SDRA y shock.

En los pacientes con SDRA, la mortalidad es consecuencia principalmente del fracaso de órganos y de las complicaciones asociadas con la intubación, más que por la propia hipoxemia<sup>133</sup>. De esto podemos deducir que, evitando la intubación repercutiremos de forma positiva sobre la mortalidad, aunque esta premisa no se cumple en la clínica diaria. De hecho, en el metaanálisis de Luo y cols<sup>333</sup>, se evidencia una reducción en la tasa de intubación en los pacientes con SDRA tratados con VMNI pese a lo cual, la mortalidad no difiere de forma significativa.

En lo que a parámetros neurológicos, hemodinámicos y respiratorios se refiere, la mayoría de parámetros analíticos estudiados, sobre todo a la hora de iniciada la terapia ventilatoria, son significativamente peores en los pacientes que finalmente fallecen en el hospital, indicando que, la imposibilidad en mejorar dichos parámetros, condiciona el fracaso de la VMNI y, finalmente, redundando en la evolución de los pacientes. Únicamente no ocurre esto cuando hablamos de frecuencia cardíaca y de PaCO<sub>2</sub>, que en ningún caso, ni basal ni tras 1 hora de tratamiento se relaciona con la evolución de los pacientes.

Ninguna de las variables anteriormente citadas es un factor predictor de muerte en el análisis multivariante en nuestro estudio, a diferencia de lo publicado por autores como Uçgun y cols<sup>418</sup>, en el que la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> tras 24 horas de tratamiento con VMNI se relaciona con el éxito de la misma, con la evitación de la intubación y, por tanto, con una menor mortalidad. De acuerdo con este autor, en el estudio observacional multicéntrico llevado a cabo por Antonelli y cols<sup>330</sup> en pacientes con SDRA/LPA tratados con VMNI, tanto la no mejoría de la oxigenación tras 1 hora de tratamiento (según la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor o igual a 175) como el índice SAPS II (mayor de 34) junto con la evitación de la intubación, son factores predictores de mortalidad. Agarwal y cols<sup>426</sup>, en su estudio observacional publicado en 2009 concluye que la severidad de la hipoxemia al ingreso, según la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> basal, se relaciona con la mortalidad de forma indirecta al ser un factor de fracaso de la técnica. A diferencia de nuestro estudio, donde la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> tras 1 hora de tratamiento es un factor predictor de éxito de la técnica, no influye en la mortalidad hospitalaria.

Diferentes resultados obtiene Delclaux y cols<sup>216</sup>, en su estudio de 123 pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica, de los cuales 102 presentan LPA, en el que compara el tratamiento con CPAP frente a tratamiento habitual con oxigenoterapia. Aunque la mejoría de la oxigenación (relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  a la hora del tratamiento) es mayor en el grupo de CPAP, no se demuestra el beneficio de la misma en cuanto a evitación de la intubación, la duración de hospitalización o la mortalidad.

Por otro lado, uno de los indicadores más importantes para el éxito de la VMNI es la reducción de la frecuencia respiratoria y el uso de músculos accesorios<sup>182</sup>, lo que concuerda con los resultados de nuestro estudio, en el análisis univariante, en el que la reducción de la misma a la hora de iniciada la terapia se asocia con una menor mortalidad.

A diferencia de lo que ocurre con el mes de ingreso y el género, el año de ingreso y la edad, sí se relacionan con la mortalidad. En relación con el año de ingreso, la mortalidad es elevada y muy variable dependiendo del año analizado, observándose en nuestra serie, una tendencia a menor mortalidad en los últimos 2 años. Los pacientes con origen de SDRA extrapulmonar presentan una tasa de mortalidad significativamente mayor que aquellos con un origen pulmonar. Dichos resultados difieren de lo publicado en el metaanálisis por Agarwal y cols<sup>68</sup>, que sugiere que no hay diferencias en la mortalidad entre ambos grupos.

En cuanto a la etiología del proceso respiratorio, presentan una mortalidad significativamente mayor los pacientes con etiología infecciosa y postquirúrgica, siendo más baja en aquellos con etiología traumática del SDRA. Algunos estudios hacen referencia a una mejor tasa de supervivencia en pacientes con traumatismo torácico directo que en pacientes con neumonía, excepto en casos de neumonía por broncoaspiración<sup>451,452</sup>.

En el estudio observacional publicado por Agarwal y cols<sup>67</sup>, el género femenino se describe como factor de riesgo para mayor mortalidad. Al igual que en nuestro estudio, otros autores difieren con estos resultados<sup>42</sup>.

El nivel de gravedad según el índice SAPS II, la disfunción multiorgánica medida mediante el índice SOFA o la presencia de shock, se relacionan claramente con la mortalidad. Esta última afirmación coincide con lo publicado por Ferrer y cols<sup>213</sup> en su estudio controlado aleatorizado, en pacientes con IRA hipoxémica, en el que una baja proporción la causa de la misma se debía a SDRA. En este caso, el índice SAPS II al ingreso mayor o igual a 37 puntos, el SDRA como causa de la insuficiencia respiratoria y la necesidad de intubación son factores predictores de mortalidad. El estudio de Antonelli y cols<sup>330</sup>, tal y como hemos citado anteriormente, la mortalidad se relaciona también con el índice de gravedad (SAPS II mayor o igual a 34). En el caso del estudio de Bhadade y cols<sup>427</sup> son factores predictores de mortalidad, la existencia de sepsis, acidosis, hipotensión o fracaso multiorgánico. El índice de lesión pulmonar (medido por LIS mayor o igual a 2,5) y de oxigenación (según relación  $PaO_2/FiO_2$  menor o igual a 200) al ingreso, son factores predictores tanto de mortalidad como de fracaso de la técnica y, por tanto, necesidad de intubación. De estas tres variables, SAPS II, shock y SOFA, la única que persiste relacionándose con la evolución en el análisis multivariante es el índice SOFA de disfunción multiorgánica.

Debido a que la presencia de fracaso multiorgánico en pacientes con IRA es considerado por algunos autores como una contraindicación para la utilización de la VMNI, dicha situación ha sido poco estudiada y, los trabajos publicados en series generales de pacientes críticos han demostrado una estrecha relación entre el grado de disfunción multiorgánica y la supervivencia hospitalaria<sup>453,454</sup>, tal y como ocurre en nuestro estudio. De hecho, muchos de los estudios publicados<sup>213,216,418,419</sup> sobre IRA y VMNI, los pacientes con hipotensión o shock, con inestabilidad hemodinámica, con necesidad de aminas vasoactivas o la existencia de FMO, entre otros, son criterios de exclusión de los mismos, siendo un criterio para intubación orotraqueal y conexión a VMI.

Entre los antecedentes y comorbilidades estudiadas, la presencia de orden de no intubación, así como padecer cáncer son algunos de los factores más importantes que se relacionan negativamente con la supervivencia, tanto en análisis uni como multivariante. Se relacionan con la mortalidad el antecedente de tabaquismo, la

presencia de inmunosupresión o cáncer. Este último dato coincide con lo publicado por Bhadade y cols<sup>427</sup>, en su estudio observacional, donde la presencia de hipotensión o shock es un factor predictor de mortalidad. Por el contrario, no se relacionan con mortalidad la presencia de diabetes mellitus, SIDA, patología respiratoria crónica y EPOC.

La presencia durante la estancia de orden de no intubación en un paciente aumenta la probabilidad de muerte 6,5 veces. Este hallazgo coincide con lo publicado en la literatura, donde diferentes estudios, aunque con amplia variabilidad, muestran tasas muy elevadas de mortalidad hospitalaria, a los 6 meses y al año, en los pacientes que reciben VMNI y presentan esta limitación de esfuerzo terapéutico<sup>405,412,455</sup>.

Dentro de los factores que influyen en la mortalidad de los pacientes, el tipo de ventilador utilizado se relaciona con el pronóstico en el análisis univariante. Las diferencias a favor de los ventiladores más modernos (con mayor número de prestaciones, módulo de oxígeno habilitado y monitorización de curvas) frente a modelos antiguos podría repercutir en un mejor pronóstico. Pese a que en el análisis multivariante, el ventilador más idóneo en el tratamiento de estos pacientes no muestra mejor supervivencia, parece lógico el tratamiento con estos modelos de ventilador más sofisticados.

En lo que se refiere a los diferentes niveles de presión utilizados en los dos grupos de pacientes, en general, los pacientes que fallecen reciben presiones más elevadas que los que sobreviven, aunque se consideran más un marcador de mal pronóstico que factores que predisponen a un peor resultado. El único parámetro que no se relaciona con la mortalidad es el nivel de EPAP al inicio de la terapia ventilatoria, a diferencia de lo que ocurre con el resto de parámetros (IPAP inicio y máximo, EPAP máximo). Esto puede deberse a que, habitualmente, con el fin de optimizar la ventilación y oxigenación en aquellos pacientes que inicialmente no responden a la terapia, nos vemos obligados a elevar la presiones para obtener mejoría, algunas veces sin conseguirlo.

Tanto la frecuencia de las complicaciones derivadas de la VMNI como el número de complicaciones por paciente son significativamente mayores en los pacientes que fallecen. Algunas de las complicaciones específicas (lesión cutánea, irritación ocular, la distensión gástrica, vómitos y neumonía), están en relación con la mayor duración de la VMNI en estos pacientes. Si la duración media de la VMNI en los pacientes que sobreviven es de 35,4 horas, esta se eleva a 43,4 horas en los pacientes que fallecen. La diferencia en la duración de la terapia explicaría el mayor número de complicaciones en estos pacientes. La mayor frecuencia de pacientes con orden de no intubación en el grupo de pacientes que fallecen explicaría el mantenimiento de la VMNI y así su mayor duración hasta la mejoría clínica o el fallecimiento del paciente.

En nuestra unidad es frecuente que un mismo paciente reciba VMNI por diferentes causas en el mismo ingreso, ya sea inicialmente por un proceso infeccioso y, si fracasa la terapia acaba intubado, posteriormente tras la extubación, puede recibir de nuevo VMNI por fallo respiratorio post-extubación. Es posible que un paciente con un primer ingreso en UCI la aplicación de VMNI se realiza por una causa determinada, pero puede reingresar y precisar VMNI por otra causa diferente. Cuando analizamos la relación entre la necesidad de VMNI por causa múltiple y la mortalidad, no se encuentra relación. En cambio, si se halla relación entre la mortalidad hospitalaria y la necesidad de reingreso en UCI por nuevo episodio de insuficiencia respiratoria tras ser dado de alta a planta de hospitalización, así como la presentación de fracaso respiratorio tardío. Aunque en nuestro caso sólo se ha relacionado con la mortalidad hospitalaria en análisis univariante, este hallazgo concuerda con lo publicado por Moretti y cols<sup>456</sup>. En su serie de pacientes con EPOC, donde aquellos pacientes que presentan una mejoría inicial con VMNI y que posteriormente desarrollan un nuevo episodio de insuficiencia respiratoria tras 48 horas de estabilidad respiratoria, supone una mortalidad muy elevada en este subgrupo de pacientes, e incluso se considera la intubación de éstos sin previo intento de soporte ventilatorio no invasivo.

El análisis estadístico tanto uni como multivariante muestra que el factor fundamental para disminuir la mortalidad hospitalaria es el éxito de la VMNI, que evita la intubación endotraqueal y las complicaciones derivadas de la misma. Mediante regresión

logística, el éxito de la VMNI condiciona una posibilidad de muerte 0,122 veces menor o lo que es lo mismo, el fracaso de la VMNI condiciona 8,2 veces más posibilidad de muerte hospitalaria. Estos hallazgos están de acuerdo con lo evidenciado por otros autores. Así, Ferrer y cols<sup>213</sup> en una serie heterogénea de pacientes con IRA hipoxémica encuentra que, el fracaso de la VMNI presenta una OR para mortalidad de 5; Carrillo y cols<sup>328</sup> en una serie de 184 pacientes con neumonía adquirida en la comunidad grave, el fracaso de la VMNI condiciona una posibilidad de muerte 6,78 veces mayor que en caso de éxito de la VMNI.

Finalmente, la evolución hospitalaria es mejor en aquellos pacientes con éxito de la terapia ventilatoria, 11 fallecen de 113 pacientes, en comparación con los 205 pacientes que mueren entre los 308 en los que fracasa la terapia. Estos hallagos son similares a los comunicados en otros estudios<sup>330</sup>.

## V.7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Nuestro trabajo presenta varias limitaciones:

1. En primer lugar, la naturaleza del diseño del estudio impide sacar conclusiones firmes sobre la eficacia de la VMNI en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria, en su forma más grave, el síndrome de distrés respiratorio. La eficacia de cualquier tipo de medida terapéutica debería ser evaluada mediante la realización de un ensayo controlado y aleatorizado que compare VMNI frente a otro tipo de terapia. Pero, posiblemente, las dificultades logísticas que implicaría realizar un estudio multicéntrico, para conseguir un número suficiente de pacientes, y la utilización de un protocolo homogéneo de utilización de la terapia ventilatoria haga muy poco probable su realización. Por otro lado, habría dudas éticas para realizar este ensayo. Los detractores de la VMNI, posiblemente negarían este trabajo ante la posibilidad de ventilar de forma no invasiva a un paciente donde las “recomendaciones oficiales” siguen siendo la contraindicación, al menos relativa. Sin embargo, los resultados negativos de nuestro trabajo, con una tasa muy elevada de fracaso, aunque mediante un estudio observacional, están de acuerdo con las recomendaciones generales, y hacen que se pueda afirmar que, la VMNI es poco efectiva en el tratamiento del SDRA.
2. En segundo lugar, este trabajo ha sido llevado a cabo en un único centro y en una UCI con una amplia experiencia en ventilación mecánica no invasiva. Los resultados de la efectividad del soporte no invasivo podía ser peores en unidades con menos experiencia en esta terapia.
3. En tercer lugar, el análisis de los factores predictivos tanto para el resultado de la técnica ventilatoria como para supervivencia hospitalaria, debe de contemplarse con cierta consideración crítica. Es probable que, algunas variables importantes, no hayan sido estudiadas, bien por desconocimiento o porque no son fáciles de medir en la clínica diaria en el paciente crítico. Sin

embargo, las variables halladas como factores relacionados con el pronóstico son plausibles y están en consonancia con lo descrito en la literatura.

Pese a la existencia de estas limitaciones creemos que no llegan a invalidar los resultados de este trabajo.

## **VI. CONCLUSIONES**

---



La insuficiencia respiratoria aguda secundaria a síndrome de distrés respiratorio agudo tiene una elevada tasa de fracaso cuando se trata con VMNI. A pesar del alto porcentaje de fracaso de la técnica, uno de cada cuatro pacientes se beneficiará de la técnica, evitando la intubación endotraqueal y las complicaciones derivadas de la ventilación mecánica invasiva. Por ello, puede intentarse esta terapia en pacientes seleccionados con este síndrome, teniendo en cuenta que, ante una no mejoría del cuadro respiratorio, debe de ser rápidamente intubado.

Las complicaciones de la VMNI son frecuentes pero, en general, son poco graves o menores, aunque su presencia puede favorecer el fracaso de la terapia.

Son **factores independientes predictivos de éxito** de la ventilación no invasiva en los pacientes con SDRA:

- La edad;
- La gravedad de la disfunción multiorgánica medida mediante el índice SAPS II y SOFA y, en particular, el SOFA máximo alcanzado durante la VMNI;
- La cifra de bicarbonato antes de iniciar la terapia con VMNI;
- La frecuencia respiratoria y el índice de oxigenación, según la relación  $PaO_2/FiO_2$ , medidos a la hora de iniciado el soporte ventilatorio no invasivo.

Son **factores independientes predictivos de mortalidad hospitalaria** en los pacientes con SDRA:

- 1- La edad;
- 2- La existencia de cáncer;

- 3- La gravedad de la disfunción multiorgánica medida mediante el índice SOFA (SOFA máximo total);
- 4- La presencia de orden de no intubación;
- 5- El éxito del soporte ventilatorio no invasivo.

El retraso en la intubación y conexión a ventilación mecánica invasiva, se relaciona con la mortalidad.

## **VII. BIBLIOGRAFÍA**



1. **Gómez Rubí JA, Apezteguía CJ.** Enfoque fisiopatológico del fracaso respiratorio agudo. In: Martín Santos F GRJ, ed. *Avances En Medicina Intensiva*. Editorial Panamericana, Madrid (España); 1999.
2. **De Mendoza Asensi D, Rodríguez A, Díaz E, Rello J.** Fisiología respiratoria. *Medicina Intensiva Respiratoria. Principios y Práctica*. Primera edición. Silva Editorial; 2008:89-137.
3. **Gutiérrez Muñoz FR.** Insuficiencia Respiratoria Aguda. *Acta Médica Peru*. 2010;27(4):286-297.
4. **Robles Ruiz JP, Calvo Elipe a., Martínez Díaz MV, Rodríguez Calderón JL.** Interpretación de la gasometría arterial en patologías respiratorias agudas y en las agudizaciones de procesos crónicos. *Medicine* 2011;10(88):5965-5968.
5. **Roussos C, Koutsoukou A.** Respiratory failure. *Eur Respir J*. 2003;22(Supplement 47):3 - 14.
6. **Michael A. G.** Respiratory failure: an Overview. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 4ª Edición. Editorial McGraw-Hill; 2008:2509-2521.
7. **West JB.** Insuficiencia respiratoria. *Fisiopatología Pulmonar*. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina;1976.
8. **Tejeda M.** El Paciente Agudo Grave. *Instrumentos Diagnósticos Y Terapéuticos*. Editorial Masson; 2005.
9. **Vincent JL, Zambon M.** Why do patients who have acute lung injury/acute respiratory distress syndrome die from multiple organ dysfunction syndrome? Implications for management. *Clinical Chest Medicine*. 2006;27(4):725-731.
10. **Sztrymf B, Messika J, Bertrand F.** Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: a prospective pilot study. *Intensive Care Medicine*. 2011;37(11):1780-1786.
11. **Carratalá Perales JM, Llorens P, Brouzet B.** High-Flow therapy via nasal cannula in acute heart failure. *Revista Española de Cardiología*. 2011;64(8):723-725.
12. **Pierson DJ.** Indications for mechanical ventilation in adults with acute respiratory failure. *Respiratory Care*. 2002;47(3):249-262.
13. **Hess DR.** Noninvasive positive-pressure ventilation and ventilator-associated pneumonia. *Respiratory Care*. 2005;50(7):924-929.
14. **Antonelli M, Conti G MD, Rocco M MD.** A Comparison of Noninvasive Positive-Pressure Ventilation and Conventional Mechanical Ventilation In Patients with Acute Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 1998;339(7):429-435.

15. **Sobradillo V, Miravittles M, Jiménez CA.** Estudio Epidemiológico de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en España (IBERPOC): prevalencia de síntomas respiratorios crónicos y limitación del flujo aéreo. Arch Bronconeumol. 1999;35(4):159-166.
16. **Peña VS.** Geographic Variations in Prevalence and Underdiagnosis of COPD \*. Chest J. 2000;118(4):981.
17. **OMS.** Estadísticas Sanitarias Mundiales. 2008th edición. OMS Editores; 2008.
18. **Afessa B, Morales IJ, Scanlon PD, Peters SG.** Prognostic factors, clinical course, and hospital outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease admitted to an intensive care unit for acute respiratory failure. Critical Care Med. 2002;30(7):1610-1615.
19. **Connors AFJ, Dawson N V, Thomas C.** Outcomes Following Acute Exacerbation of Severe Chronic Obstructive Lung Disease. Am J Respir Crit Care Med. 1996;154:959-967.
20. **Vincent JL, Sakr Y, Ranieri VM.** Epidemiology and outcome of acute respiratory failure in intensive care unit patients. Crit Care Med. 2003;31(4 Suppl):296-299.
21. **Lewandowski K, Metz J, Deutschmann C, et al.** Incidence, severity, and mortality of acute respiratory failure in Berlin, Germany. Am J Respir Crit Care Med. 1995;151(4):1121-1125.
22. **Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M.** Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. The ARF Study Group. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159(6):1849-1861.
23. **Sigillito RJ, DeBlieux PM.** Evaluation and initial management of the patient in respiratory distress. Emerg Med Clin North Am. 2003;21(2):239-258.
24. **Delerme S, Ray P.** Acute respiratory failure in the elderly: diagnosis and prognosis. Age Ageing. 2008;37(3):251-257.
25. **Li G, Malinchoc M, Cartin-Ceba R.** Eight-year trend of acute respiratory distress syndrome: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(1):59-66.
26. **Villar J, Blanco J, Añón JM.** The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. Intensive Care Med. 2011;37(12):1932-1941.
27. **Roupie E, Lepage E, Wysocki M.** Prevalence, etiologies and outcome of the acute respiratory distress syndrome among hypoxemic ventilated patients. Intensive Care Med. 1999;25(9):920-929.

28. **Flaatten H, Gjerde S, Guttormsen AB.** Outcome after acute respiratory failure is more dependent on dysfunction in other vital organs than on the severity of the respiratory failure. *Crit Care.* 2003;7(4):R72.
29. **Schortgen F, Follin A, Piccari L.** Results of noninvasive ventilation in very old patients. *Ann Intensive Care.* 2012;2(1):5.
30. **Lewandowski K, Metz J, Deutschmann C.** Incidence, Severity, and Mortality of Acute Respiratory Failure in Berlin, Germany. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(4):1121-1125.
31. **Lewandowski K.** Contributions to the epidemiology of acute respiratory failure. *Crit Care.* 2003;7(4):288-290.
32. **Zambon M, Vincent J-L.** Mortality rates for patients with acute lung injury/ARDS have decreased over time. *Chest.* 2008;133(5):1120-1127.
33. **Phua J, Badia, JR, Adhikari NKJ.** Has Mortality from Acute Respiratory Distress Syndrome Decreased over Time? A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:220-227.
34. **Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE.** Acute respiratory distress in adults. *Lancet.* 1967;2(7511):319-323.
35. **Petty TL, Ashbaugh DG.** The Adult Respiratory Distress Syndrome. *Chest.* 1971;60(3):233-239.
36. **Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR.** An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138(3):720-723.
37. **Villar J, Blanco J, Kacmarek RM.** Acute respiratory distress syndrome definition: do we need a change? *Curr Opin Crit Care.* 2011;17(1):13-17.
38. **Bernard GR, Artigas A, Brigham KL.** The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(3 Pt 1):818-824.
39. **Villar J, Pérez-Méndez L, López J.** An early PEEP/FiO<sub>2</sub> trial identifies different degrees of lung injury in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(8):795-804.
40. **Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT.** Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526-2533.
41. **Arancibia-Hernandez F.** Nueva definición de Berlín de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo. *Rev Chil Med intensiva.* 2012;27(1):35-40.
42. **Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ.** Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:293-301.

43. **Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR.** Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2006;354(24):2564-2575.
44. **Barbas CSV, de Matos GFJ, Pincelli MP.** Mechanical ventilation in acute respiratory failure: recruitment and high positive end-expiratory pressure are necessary. *Curr Opin Crit Care.* 2005;11(1):18-28.
45. **Lachmann B.** Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med.* 1992;18:319-321.
46. **Briel M, Meade M, Mercat A.** Higher vs Lower Positive End-Expiratory Pressure in Patients With Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome. Systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2010;303(9):865-873.
47. **Ichikado K.** The Berlin definition and clinical significance of high resolutionCT (HRCT) imaging in acute respiratory distress syndrome. *Masui.* 2013;(62):522-531.
48. **Barbas CS V, Isola AM, Caser EB.** What is the future of acute respiratory distress syndrome after the Berlin definition? *Curr Opin Crit Care.* 2013;20.
49. **Hernu R, Wallet F, Thiollière F.** An attempt to validate the modification of the American-European consensus definition of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome by the Berlin definition in a university hospital. *Intensive Care Med.* 2013:2161-2170.
50. **Costa EL V, Amato MBP.** The new definition for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: is there room for improvement? *Curr Opin Crit Care.* 2013;19(1):16-23.
51. **Ware LB, Matthay MA.** The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1334-1349.
52. **Manteiga Riestra E, González ÓM, Vivar YFF.** Epidemiología del daño pulmonar agudo y síndrome de distrés respiratorio agudo\*. *Med Intensiva.* 2006;30(4):151-161.
53. **Rubinfeld GD, Caldwell E, Peabody E.** Incidence and Outcomes of Acute Lung Injury. *N Engl J Med.* 2005:1685-1693.
54. **Villar J, Slutsky AS.** The incidence of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140(3):814-816.
55. **Webster NR, Cohen AT, Nunn JF.** Adult respiratory distress syndrome. How many cases in the UK? *Anaesthesia.* 1988;43(11):923-926.
56. **Valta P, Uusaro A, Nunes S, Ruokonen E, Takala J.** Acute respiratory distress syndrome: frequency, clinical course, and costs of. *Crit Care Med.* 1999;27(11):2367-2374.

57. **Bersten AD, Edibam C, Hunt T, Moran J.** Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian States. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(4):443-448.
58. **Pinhu L, Whitehead T, Evans T, Griffiths M.** Ventilator-associated lung injury. *Lancet.* 2003;361(9354):332-340.
59. **Villar J, Kacmarek RM, Hedenstierna G.** From ventilator-induced lung injury to physician-induced lung injury: why the reluctance to use small tidal volumes? *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48(3):267-271.
60. **Arroliga AC, Ghamra ZW, Perez Trepichio A.** Incidence of ARDS in an adult population of northeast Ohio. *Chest.* 2002;121(6):1972-1976.
61. **Sigurdsson MI, Sigvaldason K, Gunnarsson TS, Moller a, Sigurdsson GH.** Acute respiratory distress syndrome: nationwide changes in incidence, treatment and mortality over 23 years. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013;57(1):37-45.
62. **Esteban A, Ferguson ND, Meade MO.** Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(2):170-177.
63. **Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A.** Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(1):3-11.
64. **Goodman LR, Fumagalli R, Tagliabue P.** Syndrome Due to Pulmonary and Extrapulmonary Causes : CT , Clinical , and Functional. 1999;(12):545-552.
65. **Lim CM, Kim EK, Lee JS.** Comparison of the response to the prone position between pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2001;27(3):477-485.
66. **Suntharalingam G, Regan K, Keogh BF, Morgan CJ, Evans TW.** Influence of direct and indirect etiology on acute outcome and 6-month functional recovery in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2001;29(3):562-566.
67. **Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Behera D, Jindal SK.** Etiology and outcomes of pulmonary and extrapulmonary acute lung injury/ARDS in a respiratory ICU in North India. *Chest.* 2006;130(3):724-729.
68. **Agarwal R, Srinivas R, Nath A, Jindal SK.** Is the mortality higher in the pulmonary vs the extrapulmonary ARDS? A meta analysis. *Chest.* 2008;133(6):1463-1473.
69. **Fowler AA, Hamman RF, Good JT.** Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions. *Ann Intern Med.* 1983;98(5 Pt 1):593-597.
70. **Haro C De, Martin-loeches I, Torrents E, Artigas A.** Acute respiratory distress syndrome : prevention and early recognition. *Ann Intensive Care.* 2013:1-7.

71. **Iscimen R, Cartin-Ceba R, Yilmaz M.** Risk factors for the development of acute lung injury in patients with septic shock: an observational cohort study. *Crit Care Med.* 2008;36(5):1518-1522.
72. **Treggiari MM, Hudson LD, Martin DP, Weiss NS, Caldwell E, Rubenfeld G.** Effect of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome on outcome in critically ill trauma patients. *Crit Care Med.* 2004;32(2):327-331.
73. **Bux J, Sachs UJH.** The pathogenesis of transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Br J Haematol.* 2007;136(6):788-799.
74. **Mikkelsen ME, Shah C V, Meyer NJ.** The Epidemiology of Acute Respiratory Distress Syndrome in Patients Presenting to the Emergency Department With Severe Sepsis. *shock.* 2013;40(5):375-381.
75. **George RB, Chesson AL RS.** Functional Anatomy of the Respiratory System. 3<sup>a</sup> edition. George RB, Light RW, Matthay MA et al editores; 1995.
76. **Claude A. Piantadosi, MD, and David A. Schwartz, MD M.** the Acute respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med.* 2004;141(10):460-470.
77. **Martin TR.** Lung cytokines and ARDS: Roger S. Mitchell lecture. *Chest.* 1999;116:S2-S8.
78. **Abraham E.** Neutrophils and acute lung injury. *Crit Care Med.* 2003;31(4 Suppl):S195-S199.
79. **Calandrino Jr. FS, Anderson DJ, Mintun MA, Schuster DP.** Pulmonary vascular permeability during the adult respiratory distress syndrome: a positron emission tomographic study. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138(2):421-428.
80. **Ware LB, Matthay MA.** Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(6):1376-1383.
81. **Gallagher, John J.** Distrés respiratorio agudo. *Nursing (Lond).* 2010;28(3):26-32.
82. **Dobbs LG, Gonzalez R, Matthay MA, Carter EP, Allen L, Verkman AS.** Highly water-permeable type I alveolar epithelial cells confer high water permeability between the airspace and vasculature in rat lung. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95(6):2991-2996.
83. **Matthey MA, Folkesson HG VA, Matthay MA, Folkesson HG, Verkman AS.** Salt and water transport across alveolar and distal airway epithelia in the adult lung. *Am J Physiol.* 1996;270(4 Pt 1):487-503.
84. **Matthey MA, George RB, Chesson AL RS.** Acute hypoxemic respiratory failure: Pulmonary edema and ARDS. In: In George RB, Light RW, Matthay MA et al eds, ed. *Chest Medicine. Essentials of Pulmonary and Critical Care Medicine.* 3<sup>a</sup> edition. Baltimore 1995.; 1995:593.

85. **Dantzker D, Brook C, Dehart P, Lynch J, Weg J.** Ventilation-perfusion distributions in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1979;120(5):1039-1052.
86. **Roupie E, Dambrosio M, Servillo G.** Titration of tidal volume and induced hypercapnia in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(1):121-128.
87. **Morelli A, Teboul J-L, Maggiore SM.** Effects of levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome: a pilot study. *Crit Care Med.* 2006;34(9):2287-2293.
88. **Hariprashad A, Rizzolo D.** Acute respiratory distress syndrome. *J Am Acad Physician Assist.* 2013;26(9):23-28.
89. **Farreras-Rozman.** Tratado de Medicina Interna. Ediciones Doyma; 2004.
90. **Cabré L, Mancebo J, Solsona JF.** Multicenter study of the multiple organ dysfunction syndrome in intensive care units: the usefulness of Sequential Organ Failure Assessment scores in decision making. *Intensive Care Med.* 2005;31(7):927-933.
91. **Vincent J., Moreno R, Takala J.** The SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure On behalf of the Working Group on Sepsis. Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22:707-710.
92. **Boussarsar M, Thierry G, Jaber S, Roudot-Thoraval F, Lemaire F, Brochard L.** Relationship between Ventilatory Settings and Barotrauma in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Intensive Care Med;* 2002;28(4):406-413.
93. **Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A.** Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1165-1172.
94. **Fanelli V, Vlachou A, Ghannadian S, Simonetti U, Slutsky AS, Zhang H.** Acute Respiratory Distress Syndrome: New definition, current and future therapeutic options. *J Thorac Dis.* 2013;5(3):326-334.
95. **Barkun AN, Bardou M, Pham CQD, Martel M.** Proton pump inhibitors vs. histamine 2 receptor antagonists for stress-related mucosal bleeding prophylaxis in critically ill patients: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(4):507-520.
96. **Papazian L, Forel J-M, Gacouin A.** Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2010;363(12):1107-1116.
97. **Forel J-M, Roch A, Marin V.** Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2006;34(11):2749-2757.

98. **Irrazábal CL, Capdevila AA, Sosa C, Khoury MC, Jorge MA, Gherardi CR.** Acute Respiratory Distress Syndrome. Role of Steroids. *Medicina (Buenos Aires)*. 2004;64(3):250-256.
99. **Luce JM, Montgomery AB, Marks JD, Turner J, Metz CA, Murray JF.** Ineffectiveness of High-Dose Methylprednisolone in Preventing Parenchymal Lung Injury and Improving Mortality in Patients with Septic Shock. *The American Review of Respiratory Disease*; 1988;138(1):62-68.
100. **Meduri GU, Headley AS, Golden E.** Effect of Prolonged Methylprednisolone Therapy in Unresolving Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*; 1998;280(2):159-165.
101. **Tang BMP, Craig JC, Eslick GD, Seppelt I, McLean AS.** Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2009;37(5):1594-1603.
102. **Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP.** Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA J Am Med Assoc*. 2004;291(13):1603-1609.
103. **Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW.** Effects of Inhaled Nitric Oxide in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: Results of a Randomized Phase II Trial. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. *Critical Care Med*; 1998;26(1):15-23.
104. **Adhikari NKJ, Burns KE a, Friedrich JO, Granton JT, Cook DJ, Meade MO.** Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;334(7597):779.
105. **Afshari A, Brok J, Am M, Wetterslev J.** Inhaled Nitric Oxide for Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and Acute Lung Injury in Children and Adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;(7).
106. **Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD.** Effect of Enteral Feeding with Eicosapentaenoic Acid, Gamma-Linolenic Acid, and Antioxidants in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Enteral Nutrition in ARDS Study Group. *Critical Care Med*. 1999;27:1409-1420.
107. **Pontes-Arruda A, Aragão AMA, Albuquerque JD.** Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34(9):2325-2333.
108. **Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, DeBoisblanc BP, Steingrub J, Rock P.** Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. *JAMA*. 2013;306(14):1574-1581.
109. **Pacht ER, DeMichele SJ, Nelson JL, Hart J, Wennberg AK, Gadek JE.** Enteral Nutrition with Eicosapentaenoic Acid, Gamma-Linolenic Acid, and Antioxidants

- Reduces Alveolar Inflammatory Mediators and Protein Influx in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Critical Care Med.* 2003;31(2):491-500.
110. **Pacht ER, Timerman AP, Lykens MG, Merola AJ.** Deficiency of alveolar fluid glutathione in patients with sepsis and the adult respiratory distress syndrome. *Chest.* 1991;100(5):1397-1403.
111. **Bernard GR, Wheeler AP, Arons MM.** A trial of antioxidants N-acetylcysteine and procysteine in ARDS. The Antioxidant in ARDS Study Group. *Chest.* 1997;112(1):146-172.
112. **Domenighetti G, Suter PM, Schaller MD, Ritz R, Perret C.** Treatment with N-acetylcysteine during acute respiratory distress syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *J Crit Care.* 1997;12(4):177-182.
113. **Suter PM, Domenighetti G, Schaller MD, Laverriere MC, Ritz R, Perret C.** N-acetylcysteine enhances recovery from acute lung injury in man. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Chest.* 1994;105(1):190-194.
114. **ARDS Clinical Trials Network.** Randomized, placebo-controlled trial of lisofylline for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2002;30:1-6.
115. **Ardizzoia A, Lissoni P, Tancini G.** Respiratory distress syndrome in patients with advanced cancer treated with pentoxifylline: a randomized study. *Support Care Cancer.* 1993;1(6):331-333.
116. **Tamakuma S, Ogawa M, Aikawa N.** Relationship between neutrophil elastase and acute lung injury in humans. *Pulm Pharmacol Ther.* 2004;17(5):271-279.
117. **Zeiber BG, Artigas A, Vincent J-L.** Neutrophil Elastase Inhibition in Acute Lung Injury: Results of the STRIVE Study. *Critical Care Med.* 2004;32:1695-1702.
118. **Iwata K, Doi A, Ohji G.** Effect of neutrophil elastase inhibitor (sivelestat sodium) in the treatment of acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS): A systematic review and meta-analysis. *Intern Med.* 2010;49(22):2423-2432.
119. **Tsushima K, King LS, Aggarwal NR, De Gorordo A, D'Alessio FR, Kubo K.** Acute Lung Injury Review. *Intern Med.* 2009;48(9):621-630.
120. **Slotman GJ, Burchard KW, D'Arezzo A, Gann DS.** Ketoconazole Prevents Acute Respiratory Failure in Critically Ill Surgical Patients. *The Journal of Trauma.* 1988;28:648-654.
121. **The ARDS Network Authors for the ARDS Network.** Ketoconazole for Early Treatment of Acute Lung Injury and Acute, A Randomized Controlled trial. *JAMA.* 2000;283(15):1995-2002.

122. **Manocha S, Gordon AC, Salehifar E, Groshaus H, Walley KR, Russell JA.** Inhaled beta-2 agonist salbutamol and acute lung injury: An association with improvement in acute lung injury. *Crit Care.* 2006;10(1):R12.
123. **Matthay MA, Brower RG, Carson S.** Randomized, placebo-controlled clinical trial of an aerosolized (beta)2-agonist for treatment of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(5):561-568.
124. **Günther A, Ruppert C, Schmidt R.** Surfactant alteration and replacement in acute respiratory distress syndrome. *Respir Res.* 2001;2(6):353-364.
125. **Shyamsundar M, McKeown STW, O’Kane CM.** Simvastatin decreases lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation in healthy volunteers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:1107-1114.
126. **Craig TR, Duffy MJ, Shyamsundar M.** A randomized clinical trial of hydroxymethylglutaryl- coenzyme a reductase inhibition for acute lung injury (The HARP Study). *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(12):620-626.
127. **Lee JW, Fang X, Gupta N, Serikov V, Matthay MA.** Allogeneic human mesenchymal stem cells for treatment of E. coli endotoxin-induced acute lung injury in the ex vivo perfused human lung. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(38):16357-16362.
128. **Gupta N, Su X, Popov B, Lee JW, Serikov V, Matthay MA.** Intrapulmonary delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves survival and attenuates endotoxin-induced acute lung injury in mice. *J Immunol.* 2007;179(3):1855-1863.
129. **Rojas M, Xu J, Woods CR.** Bone marrow-derived mesenchymal stem cells in repair of the injured lung. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2005;33(2):145-152.
130. **Santos CCDOS, Slutsky AS.** Invited Review: Mechanisms of ventilator-induced lung injury: a perspective. *J Appl Physiol.* 2000;89:1645-1655.
131. **Ranieri VM.** Mechanical Ventilation as a Mediator of Multisystem Organ Failure in Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA J Am Med Assoc.* 2000;284(1):43-44.
132. **Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT.** Lower Tidal Volume Ventilation and Plasma Cytokine Markers of Inflammation in Patients with Acute Lung Injury.; 2005:1-6; discussion 230-232.
133. **The ARDS Network Authors for the ARDS Network.** Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1301-1308.

134. **Eisner MD, Thompson T, Hudson LD.** Efficacy of low tidal volume ventilation in patients with different clinical risk factors for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(2):231-236.
135. **Burns KEA, Adhikari NKJ, Slutsky AS.** Pressure and volume limited ventilation for the ventilatory management of patients with acute lung injury: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2011;6(1):e14623.
136. **Hodgson C, Keating JL, Holland AE.** Recruitment manoeuvres for adults with acute lung injury receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(2):CD006667.
137. **Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N.** Higher versus Lower Positive End-Expiratory Pressures in Patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2004;351:327-336.
138. **Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM.** Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338(6):347-354.
139. **Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Méndez L, Aguirre-Jaime A.** A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med.* 2006;34(5):1311-1318.
140. **Mercat A, Richard JM, Vielle B.** Positive End-Expiratory Pressure Setting in Adults With Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA.* 2008;299(6):646-655.
141. **Matthias Briel M, Meade M, Mercat A.** Higher vs Lower Positive End-Expiratory Pressure in Patients With Acute Lung Injury. *JAMA.* 2010;303(9):865-873.
142. **Pipelng MR, Fan E.** Therapies for Refractory Hypoxemia in Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA.* 2010; 304:2521-2527
143. **Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni A, Labarta V, Malacrida R, Di Giulio P, Fumagalli R, Pelosi P, Brazzi L LR and the prone-supine study group.** Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med.* 2001;345(8):568-573.
144. **Taccone P, Pesenti A, Latini R.** Prone Positioning in Patients With Moderate and Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA.* 2009;302(18):1977-1984.
145. **Robak O, Schellongowski P, Bojic A, Laczika K, Locker GJ, Staudinger T.** Short-term effects of combining upright and prone positions in patients with ARDS: a prospective randomized study. *Crit Care.* 2011;15(5):R230.
146. **Guérin C, Reignier J, Richard J-C.** Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(23):2159-2168.

147. **Chan KPW, Stewart TE, Mehta S.** High-frequency oscillatory ventilation for adult patients with ARDS. *Chest.* 2007;131(6):1907-1916..
148. **Fessler HE, Derdak S, Ferguson ND.** A protocol for high-frequency oscillatory ventilation in adults: results from a roundtable discussion. In: *Critical Care Medicine.* Vol 35.; 2007:1649-1654.
149. **Young D, Lamb SE, Shah S.** High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(9):806-813.
150. **Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH.** High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(9):795-805. doi:10.1056/NEJMoa1215554.
151. **Pelosi P, Cadringer P, Bottino N.** Sigh in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(3):872-880.
152. **Zapol WM, Snider MT, Hill JD.** Extracorporeal Membrane Oxygenation in Severe Acute Respiratory Failure. A Randomized Prospective Study. *JAMA.* 1979; 242:2193-2196.
153. **Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL.** Randomized Clinical Trial of Pressure-Controlled Inverse Ratio Ventilation and Extracorporeal CO<sub>2</sub> Removal for Adult Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:295-305.
154. **Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R.** 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;374(9698):1351-1363.
155. **Peek GJ, Clemens F, Elbourne D.** CESAR: conventional ventilatory support vs extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure. *BMC Health Serv Res.* 2006;6:163.
156. **Cortés I. , Peñuelas O.** Acute respiratory distress syndrome: evaluation and management. *Minerva Anestesiologica.* 2011;78(3):343-357.
157. **Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD, Rubenfeld GD, Caldwell ES, Steinberg KP.** Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest.* 2005;128(2):525-532.
158. **Monchi M, Bellenfant F, Cariou A.** Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome. A multivariate analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(4):1076-1081.
159. **Montgomery AB, Stager MA, Carrico CJ, Hudson LD.** Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1985;132(3):485-489.
160. **Abel SJC, Finney SJ, Brett SJ , Keogh BF.** Reduced mortality in association with the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax.* 1998;53:292-294.

161. **Bernard GR.** Acute respiratory distress syndrome: a historical perspective. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:798-806.
162. **Levitt JE, Matthay MA.** Clinical review: Early treatment of acute lung injury - paradigm shift toward prevention and treatment prior to respiratory failure. *Crit Care.* 2012;16(3):223.
163. **Ferrer R, Artigas A, Levy MM.** Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA.* 2008;299(19):2294-2303. doi:10.1001/jama.299.19.2294.
164. **Kumar A, Ellis P, Arabi Y.** Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest.* 2009;136(5):1237-1248.
165. **Determann RM, Royakkers A, Wolthuis EK.** Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: a preventive randomized controlled trial. *Crit Care.* 2010;14(1):R1.
166. **Barach AL, Martin J.** Positive pressure respiration and its application to the treatment of acute pulmonary edema. *Ann Intern Med.* 1938;12(6):754-795.
167. **Hess DR.** The evidence for noninvasive positive-pressure ventilation in the care of patients in acute respiratory failure: a systematic review of the literature. *Respir Care.* 2004;49(7):810-829.
168. **Ambrosino N.** Should we perform noninvasive ventilation anywhere? *Expert Rev Respir Med.* 2012;6(2):131-133.
169. **Duke GJ, Bersten AD.** Non-Invasive Ventilation for Adult Acute Respiratory Failure. Part II. *Crit Care Resusc.* 1999;1(2):210.
170. **Wedzicha JA, Muir J-F.** Noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease, bronchiectasis and cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2002;20(3):777-784.
171. **Jasmer RM, Matthay MA.** Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *J Clin Monit Comput.* 2000;16(5-6):403-408.
172. **Antonelli M, Conti G.** Noninvasive positive pressure ventilation as treatment for acute respiratory failure in critically ill patients. *Crit Care.* 2000;4(1):15-22.
173. **Rabatin JT, Gay PC.** Noninvasive ventilation. *Mayo Clin Proc.* 1999;74(8):817-820.
174. **Mehta S, Hill NS.** Noninvasive Ventilation. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2001;163(2):540-577.
175. **Cuvelier A, Muir JF.** Noninvasive ventilation and obstructive lung diseases. *Eur Respir J.* 2001;17(6):1271-1281.

176. **Arroliga AC.** Noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure : Does it improve outcomes? *Cleve Clin J Med.* 1995;68(8):677-680.
177. **Masip Utset J.** Ventilación mecánica no invasiva en el edema agudo de pulmón. *Rev Española Cardiol.* 2001;54(9):1023-1028.
178. **Brochard L.** Mechanical ventilation: invasive versus noninvasive. *Eur Respir J.* 2003;22(Supplement 47):31s - 37s.
179. **Acton RD, Hotchkiss JR, Dries DJ.** Noninvasive ventilation. *J Trauma.* 2002;53(3):593-601.
180. **Hess D.** Noninvasive pressure support ventilation. *Minerva Anesthesiol.* 2002;68(5):337-340.
181. **Antonelli M, Pennisi M A, Conti G.** New advances in the use of noninvasive ventilation for acute hypoxaemic respiratory failure. *Eur Respir J.* 2003;22(Supplement 42):65s - 71s.
182. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: Noninvasive Positive Pressure Ventilation in acute Respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:283-291.
183. **British Thoracic Society, Royal College of Physicians, The Intensive Care Society.** Chronic obstructive pulmonary disease: non-invasive ventilation with bi-phasic positive airways pressure in the management of patients with acute type II respiratory failure. Concise Guidance to Good Practice series, N°11. London RCP, 2008.
184. **Keenan SP, Sinuff T, Burns KE.** Clinical practice guidelines for the use of noninvasive positive-pressure ventilation and noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting. *Can Med Assoc J.* 2011;183(3):E195-E214.
185. **David J Pierson.** History and Epidemiology of Noninvasive Ventilation in the Acute-Care Setting. *Respir Care.* 2009;54(1):40-52.
186. **Devlin JW, Nava S, Fong JJ, Bahady I, Hill NS.** Survey of sedation practices during noninvasive positive-pressure ventilation to treat acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 2007;35(10):2298-2302.
187. **Metnitz PGH, Metnitz B, Moreno RP.** Epidemiology of mechanical ventilation: analysis of the SAPS 3 database. *Intensive Care Med.* 2009;35(5):816-825. doi:10.1007/s00134-009-1449-9.
188. **Linko R, Okkonen M, Pettilä V.** Acute respiratory failure in intensive care units. FINNALI: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2009;35(8):1352-1361.
189. **Fernández-Vivas M, González-Díaz G, Caturla-Such J.** Utilización de la ventilación no invasiva en la insuficiencia respiratoria aguda. Estudio

- multicéntrico en unidades de cuidados intensivos. *Med Intensiva*. 2009;33(4):153-160.
190. **Crimi C, Noto a, Princi P, Esquinas a, Nava S.** A European survey of noninvasive ventilation practices. *Eur Respir J*. 2010;36(2):362-369.
191. **Templier F, Labastire L, Pes P, Berthier F, Le Conte P, Thys F.** Noninvasive ventilation use in French out-of-hospital settings: a preliminary national survey. *Am J Emerg Med*. 2012;30(5):765-769.
192. **Roberts CM, Stone R a, Buckingham RJ, Pursey N a, Lowe D.** Acidosis, non-invasive ventilation and mortality in hospitalised COPD exacerbations. *Thorax*. 2011;66(1):43-48.
193. **Kallet RH, Diaz JV.** The physiologic effects of noninvasive ventilation. *Respir Care*. 2009;54(1):102-115.
194. **Brochard L, Isabey D, Piquet J, Amaro P, Mancebo J.** Reversal of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Lung Disease By Inspiratory Assistance With a Face Mask. *N Engl J Med*. 1990;323:1523-1530.
195. **Antonelli M, Conti G, Rocco M.** A Comparison of Noninvasive Positive- Pressure Ventilation and Conventional Mechanical Ventilation In Patients with Acute Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 1998;339(7):429-435.
196. **Carrey Z.** Ventilatory muscle support in respiratory failure with nasal positive pressure ventilation. *Chest J*. 1990;97(1):150.
197. **Ambrosino N, Nava S, Bertone P.** Physiologic evaluation of pressure support ventilation by nasal mask in patients with stable COPD. *Chest*. 1992;101(2):385.
198. **Belman MJ.** Efficacy of positive vs negative pressure ventilation in unloading the respiratory muscles. *Chest J*. 1990;98(4):850.
199. **Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS.** Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(6):1799-1806.
200. **Marino W.** Intermittent volume cycled mechanical ventilation via nasal mask in patients with respiratory failure due to COPD. *Chest J*. 1991;99(3):681.
201. **Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G.** Noninvasive Ventilation for Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 1995;333(13):817-822.
202. **Benhamou D, Girault C, Faure C, Portier F, Muir J-F.** Nasal Mask Ventilation in Acute Respiratory Failure. Experience in Elderly Patients. *Chest*. 1992;102:912-917.

203. **Bott J, Carroll MP, Conway JH, Keilty SEJ.** Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet.* 1993;341:1555-1557.
204. **Conway JH, Hitchcock R a, Godfrey RC, Carroll MP.** Nasal intermittent positive pressure ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease--a preliminary study. *Respir Med.* 1993;87(5):387-394.
205. **Fernandez R, Blanch L, Valles J, Baigorri F, Artigas A.** Intensive Care Medicine Pressure support ventilation via face mask in acute respiratory failure in hypercapnic COPD patients. *Intensive Care Med.* 1993;19:456-461.
206. **Confalonieri M, Aiolfi S, Gandola L, Scartabellati A.** Severe Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treated with BiPAP by Nasal Mask. *Respiration.* 1994;61:310-316.
207. **Angus RM, Ahmed AA, Fenwick LJ, Peacock AJ.** Comparison of the acute effects on gas exchange of nasal ventilation and doxapram in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease eourly hvas dealteriratio. *Thorax.* 1996;51:1048-1050.
208. **Turgay C.** Clinical investigations in critical care Comparison of Noninvasive Positive Medical Therapy in Hypercapnic Acute Respiratory Failure. *Chest.* 1996;114:1636-1642.
209. **Meduri GU.** Noninvasive face mask ventilation in patients with acute respiratory failure. *Chest J.* 1989;95(4):865.
210. **Pennock BE.** Pressure support ventilation with a simplified ventilatory support system administered with a nasal mask in patients with respiratory failure. *Chest J.* 1991;100(5):1371.
211. **Meduri GU.** Noninvasive face mask mechanical ventilation in patients with acute hypercapnic respiratory failure. *Chest J.* 1991;100(2):445.
212. **Antonelli M, Meduri U.** Noninvasive Positive-Pressure Ventilation Via Face Mask During With BAL in High-Risk Bronchoscopy Hypoxemic Patients. *Chest.* 1996;110:724-728.
213. **Ferrer M, Esquinas A, Leon M, Gonzalez G, Alarcon A, Torres A.** Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(12):1438-1444.
214. **Schönhofer B, Kühlen R, Neumann P, Westhoff M, Berndt C, Sitter H.** Non-invasive mechanical ventilation in acute respiratory failure. *Pneumologie.* 2008;62(8):449-479.
215. **Chevrolet JC, Jolliet P, Abajo B, Toussi A.** Nasal Positive Pressure Ventilation in Patients with Acute Respiratory Failure. Difficult and Time-Consuming Procedure for Nurses. *Chest.* 1991;100:775-782.

216. **Delclaux C, L'her E, Alberti C, Mancebo J, Abroug F, Giorgio C, Claude GFS.** Treatment of Acute Hypoxemic Nonhypercapnic Respiratory Insufficiency With Continuous Positive Airway Pressure Delivered by a FaceMask A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2000;284(18):2352-2360.
217. **Lin M.** Reappraisal of Continuous Positive Airway Pressure Therapy in Acute Cardiogenic Pulmonary Edema. *Chest J*. 1995;107(5):1379.
218. **Masip J, Betbese AJ, Páez J, Vecilla F.** Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomised trial. *Lancet*. 2000;356:2126-2132.
219. **Nava S, Carbone G, DiBattista N.** Noninvasive ventilation in cardiogenic pulmonary edema: a multicenter randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(12):1432-1437.
220. **Nadar S, Prasad N, Taylor RS, Lip GYH.** Positive pressure ventilation in the management of acute and chronic cardiac failure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2005;99(2):171-185.
221. **Thorens JB, Ritz M, Reynard C.** Haemodynamic and endocrinological effects of noninvasive mechanical ventilation in respiratory failure. *Eur Respir J*. 1997;10(11):2553-2559.
222. **Philip-Joët FF, Paganelli FF, Dutau HL, Saadjian AY.** Hemodynamic effects of bilevel nasal positive airway pressure ventilation in patients with heart failure. *Respiration*. 1999;66(2):136-143.
223. **Bendjelid K, Schütz N, Suter PM.** Does continuous positive airway pressure by face mask improve patients with acute cardiogenic pulmonary edema due to left ventricular diastolic dysfunction? *Chest*. 2005;127(3):1053-1058.
224. **Scala R, Naldi M.** Review Articles Ventilators for Noninvasive Ventilation to Treat Acute Respiratory Failure. 2008:1054-1080.
225. **Chatburn RL.** Which ventilators and modes can be used to deliver noninvasive ventilation? *Respir Care*. 2009;54(1):85-101.
226. **Rabec C, Rodenstein D, Leger P, Rouault S, Perrin C, Gonzalez-Bermejo J.** Ventilator modes and settings during non-invasive ventilation: effects on respiratory events and implications for their identification. *Thorax*. 2011;66(2):170-178.
227. **Katz J, Marks J.** Inspiratory Work with and without continuous Positive Airway Pressure in Patients with Acute Respiratory Failure. *Anaesthesiology*. 1985;63:598-607.
228. **Räsänen, J.** Acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and respiratory failure. The effects of continuous positive airway pressure. *Chest J*. 1985;87(2):158.

229. **Masip J.** Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Curr Opin Crit Care.* 2008;14(5):531-535.
230. **Lim T.** Effect of Nasal-CPAP on Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Singapore Med J.* 1990;31:233-237.
231. **Sassoon C, Lodia R, Rheeman C, Kuei J.** Inspiratory Muscle Work of Breathing during Flow-By, Demand-Flow, and Continuous-Flow Systems in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am Rev Respir Dis.* 1992.
232. **Templier F, Dolveck F, Baer M, Chauvin M, Fletcher D.** "Boussignac" continuous positive airway pressure system: practical use in a prehospital medical care unit. *Eur J Emerg Med.* 2003;10(2):87-93.
233. **Bellani G, Foti G, Spagnoli E, Castagna L, Patroniti N, Pesenti A.** An improved Boussignac device for the delivery of non-invasive CPAP: the SUPER-Boussignac. *Intensive Care Med.* 2009;35(6):1094-1099.
234. **Ferrero R, G.** Modos ventilatorios en ventilación no invasiva. *Rev Chil Enf Respir.* 2008;24:240-250.
235. **Linton DM.** Cuirass Ventilation: A Review and Update. *Crit Care Resusc.* 2005;7(1):22-28.
236. **Levy RD.** Negative pressure ventilation. Effects on ventilation during sleep in normal subjects. *Chest J.* 1989;95(1):95.
237. **Hill NS.** Sleep-disordered breathing in patients with Duchenne muscular dystrophy using negative pressure ventilators. *Chest J.* 1992;102(6):1656.
238. **Corrado A, Confalonieri M, Marchese S.** Iron lung vs mask ventilation in the treatment of acute on chronic respiratory failure in COPD patients: a multicenter study. *Chest.* 2002;121(1):189-195.
239. **Corrado A, Paola E De, Gorini M.** Original articles Intermittent negative pressure ventilation in the treatment of hypoxic hypercapnic coma in chronic respiratory insufficiency. *Thorax.* 1996;21:1077-1082.
240. **Corrado a, Gorini M, Melej R.** Iron lung versus mask ventilation in acute exacerbation of COPD: a randomised crossover study. *Intensive Care Med.* 2009;35(4):648-655.
241. **M.Younes, A. Puddy, D.Roberts, B. Light AQ.** Proportional Assist Ventilation: Clinical trial. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145(1):121-129.
242. **Ambrosino N, Rossi A.** Proportional assist ventilation (PAV): a significant advance or a futile struggle between logic and practice? *Thorax.* 2002;57(3):272-276.
243. **Fernández-Vivas M, Caturla-Such J, González de la Rosa J, Acosta-Escribano J, Álvarez-Sánchez B, Cánovas-Robles J.** Noninvasive pressure support versus

- proportional assist ventilation in acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2003;29(7):1126-1133.
244. **Rusterholtz T, Bollaert P-E, Feissel M.** Continuous positive airway pressure vs. proportional assist ventilation for noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Intensive Care Med.* 2008;34(5):840-846.
245. **Moerer O, Beck J, Brander L.** Subject-ventilator synchrony during neural versus pneumatically triggered non-invasive helmet ventilation. *Intensive Care Med.* 2008;34(9):1615-1623.
246. **Cammarota G, Olivieri C, Costa R.** Noninvasive ventilation through a helmet in postextubation hypoxemic patients: physiologic comparison between neurally adjusted ventilatory assist and pressure support ventilation. *Intensive Care Med.* 2011;37(12):1943-1950.
247. **Ueno Y, Nakanishi N, Oto J.** A Bench Study of the Effects of Leak on Ventilator Performance During Noninvasive Ventilation. *Respir Care.* 2011;56(11):1758-1764.
248. **Guideline BTS.** Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax.* 2002;57(3):192-211.
249. **Antonelli M, Conti G, Moro ML.** Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: A multi-center study. *Intensive Care Med.* 2001;27(11):1718-1728.
250. **Nava S, Navalesi P, Gregoretti C.** Interfaces and humidification for noninvasive mechanical ventilation. *Respir Care.* 2009;54(1):71-84.
251. **Anto A, Tárrega J, Giner J, Güell R.** Or Acute Physiologic Effects of Nasal and Full-Face Masks During Noninvasive Positive-Pressure Ventilation in Patients With Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir Care.* 2003;48(10):922-925.
252. **Kwok H, McCormack J, Cece R, Houtchens J, Hill NS.** Controlled trial of oronasal versus nasal mask ventilation in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 2003;31(2):468-473.
253. **Holanda MA, Reis RC, Freire G, Winkeler P, Castelo S, Fortaleza B.** Original Article. 2009;35:164-173.
254. **Chacur FH, Vilella Felipe LM, Fernandes CG, Lazzarini LCO.** The total face mask is more comfortable than the oronasal mask in noninvasive ventilation but is not associated with improved outcome. *Respiration.* 2011;82(5):426-430.
255. **Cuvelier A, Pujol W, Pramil S, Molano LC, Viacroze C, Muir J-F.** Cephalic versus oronasal mask for noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2009;35(3):519-526.

256. **Ozsancak A, Sidhom SS, Liesching TN, Howard W, Hill NS.** Evaluation of the total face mask for noninvasive ventilation to treat acute respiratory failure. *Chest.* 2011;139(5):1034-1041.
257. **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;37(3):939-945.
258. **Girault C, Briel A, Benichou J.** Interface strategy during noninvasive positive pressure ventilation for hypercapnic acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 2009;37(1):124-131.
259. **Antonelli M, Conti G, Pelosi P.** New treatment of acute hypoxemic respiratory failure: noninvasive pressure support ventilation delivered by helmet--a pilot controlled trial. *Crit Care Med.* 2002;30(3):602-608.
260. **Cavaliere F, Conti G, Costa R, Proietti R, Sciuto A, Masieri S.** Noise exposure during noninvasive ventilation with a helmet, a nasal mask, and a facial mask. *Intensive Care Med.* 2004;30(9):1755-1760.
261. **Antonelli M, Pennisi MA, Pelosi P.** Noninvasive positive pressure ventilation using a helmet in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a feasibility study. *Anesthesiology.* 2004;100(1):16-24.
262. **Antonaglia V, Ferluga M, Molino R.** 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):148-154.
263. **Costa R, Navalesi P, Spinazzola G.** Comparative evaluation of different helmets on patient-ventilator interaction during noninvasive ventilation. *Intensive Care Med.* 2008;34(6):1102-1108.
264. **Plaisance P, Pirracchio R, Berton C, Vicaut E, Payen D.** A randomized study of out-of-hospital continuous positive airway pressure for acute cardiogenic pulmonary oedema: physiological and clinical effects. *Eur Heart J.* 2007;28(23):2895-2901.
265. **Foti G, Sangalli F, Berra L.** Is helmet CPAP first line pre-hospital treatment of presumed severe acute pulmonary edema? *Intensive Care Med.* 2009;35(4):656-662.
266. **Squadrone V, Cocha M, Cerutti E, Schellino MM, Belloni G.** Continuous Positive Airway Pressure for Treatment of Postoperative Hypoxemia. A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2005;293(5):589-595.
267. **Conti G, Cavaliere F, Costa R.** Original Contributions Noninvasive Positive-Pressure Ventilation With Different Interfaces in Patients With Respiratory Failure After Abdominal Surgery : a Matched-Control Study. *Respiratory Care.* 2007:1463-1471.

268. **Cosentini R, Brambilla AM, Aliberti S.** Helmet continuous positive airway pressure vs oxygen therapy to improve oxygenation in community-acquired pneumonia: a randomized, controlled trial. *Chest*. 2010;138(1):114-120.
269. **Principi T, Pantanetti S, Catani F.** Noninvasive continuous positive airway pressure delivered by helmet in hematological malignancy patients with hypoxemic acute respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2004;30(1):147-150.
270. **Keenan SP, Gregor J, Sibbald WJ, Cook D, Gafni A.** Noninvasive positive pressure ventilation in the setting of severe, acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: More effective and less expensive. *Crit Care Med*. 2000;28(6):2094-2102.
271. **Abou-Shala N, Meduri U.** Noninvasive mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 1996;24(4):705-715.
272. **Gay PC.** Complications of noninvasive ventilation in acute care. *Respir Care*. 2009;54(2):246-257; discussion 257-258.
273. **Esquinas Rodriguez AM, Scala R, Soroksky A.** Clinical review: humidifiers during non-invasive ventilation--key topics and practical implications. *Crit Care*. 2012;16(1):203.
274. **Schettino GP, Tucci MR, Sousa R, Valente Barbas CS, Passos Amato MB, Carvalho CR.** Mask mechanics and leak dynamics during noninvasive pressure support ventilation: a bench study. *Intensive Care Med*. 2001;27(12):1887-1891.
275. **Charlesworth M, Elliott MW, Holmes JD.** Noninvasive positive pressure ventilation for acute respiratory failure in delirious patients: understudied, underreported, or underappreciated? A systematic review and meta-analysis. *Lung*. 2012;190(6):597-603.
276. **Esquinas A.** Asynchrony and Cyclic Variability in Pressure Support Ventilation. In: *Noninvasive Mechanical Ventilation*.; 2010:73-76.
277. **Vignaux L, Vargas F, Roeseler J.** Patient-ventilator asynchrony during non-invasive ventilation for acute respiratory failure: a multicenter study. *Intensive Care Med*. 2009;35(5):840-846.
278. **Racca F, Appendini L, Gregoretti C.** Effectiveness of mask and helmet interfaces to deliver noninvasive ventilation in a human model of resistive breathing. *J Appl Physiol*. 2005;99(4):1262-1271.
279. **Hurst JR, Polkey MI, Goldstraw P, Yung B.** Oesophagopleural fistula as a novel cause of failed non-invasive ventilation. *Thorax*. 2003;58(7):642-643.
280. **De Keulenaer BL, De Backer A, Schepens DR, Daelemans R, Wilmer A, Malbrain MLNG.** Abdominal compartment syndrome related to noninvasive ventilation. *Intensive Care Med*. 2003;29(7):1177-1181.

281. **Conti G, Costa R.** Noninvasive Ventilation in Patients With Hypoxemic, Nonhypercapnic Acute Respiratory Failure. *Clin Pulm Med.* 2011;18(2):83-87.
282. **Caples SM, Gay PC.** Noninvasive positive pressure ventilation in the intensive care unit: A concise review. *Crit Care Med.* 2005;33(11):2651-2658.
283. **Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, Hill NS.** Does noninvasive positive pressure ventilation improve outcome in acute hypoxemic respiratory failure? A systematic review. *Crit Care Med.* 2004;32(12):2516-2523.
284. **Nava S, Hill N.** Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet.* 2009;374(9685):250-259.
285. **Plant PK, Owen JL, Elliott MW.** One year period prevalence study of respiratory acidosis in acute exacerbations of COPD: implications for the provision of non-invasive ventilation and oxygen administration. *Thorax.* 2000;55(7):550-554.
286. **Scala R, Naldi M.** La ventilación no invasiva con presión positiva en la insuficiencia respiratoria aguda hipercápnica: diez años de experiencia clínica de una unidad de terapia semiintensiva respiratoria. *Rev Ciencias la Salud.* 2007;5(3):7-23.
287. **Lightowler J V, Elliott MW.** Predicting the outcome from NIV for acute exacerbations of COPD. *Thorax.* 2000;55(10):815-816.
288. **Squadrone E, Frigerio P, Fogliati C.** Noninvasive vs invasive ventilation in COPD patients with severe acute respiratory failure deemed to require ventilatory assistance. *Intensive Care Med.* 2004;30(7):1303-1310.
289. **Fernández J, Luis J, Bodineau L.** Metaanálisis de la eficacia de la ventilación no invasiva en la exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Medicina Clínica.* 2003;120(8):281-286.
290. **McCurdy BR.** Noninvasive positive pressure ventilation for acute respiratory failure patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2012;12(8):1-102.
291. **Chandra D, Stamm J a, Taylor B.** Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(2):152-159. doi:10.1164/rccm.201106-1094OC.
292. **Barbé F, Togores B, Rubí M, Pons S, Maimó A, Agustí A.** Noninvasive ventilatory support does not facilitate recovery from acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 1996;9(6):1240-1245.
293. **Keenan SP, Powers CE, McCormack DG.** Noninvasive positive-pressure ventilation in patients with milder chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a randomized controlled trial. *Respir Care.* 2005;50(5):610-616.

294. **Pastaka C, Kostikas K, Karetsi E, Tsolaki V, Antoniadou I, Gourgoulianis KI.** Non-invasive ventilation in chronic hypercapnic COPD patients with exacerbation and a pH of 7.35 or higher. *Eur J Intern Med.* 2007;18(7):524-530.
295. **Plant PK, Owen JL, Elliott MW.** Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2000;355(9219):1931-1935.
296. **Carrera M, Marín JM, Antón A.** A controlled trial of noninvasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Crit Care.* 2009;24(3):473.e7-14.
297. **Conti G, Antonelli M, Navalesi P.** Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med.* 2002;28(12):1701-1707.
298. **Jurjević M, Matić I, Sakić-Zdravcević K, Sakić S, Danić D, Buković D.** Mechanical ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients, noninvasive vs. invasive method (randomized prospective study). *Coll Antropol.* 2009;33(3):791-797.
299. **Confalonieri M, Garuti G, Cattaruzza MS.** A chart of failure risk for noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbation. *Eur Respir J.* 2005;25(2):348-355.
300. **Carlucci A, Delmastro M, Rubini F, Fracchia C, Nava S.** Changes in the practice of non-invasive ventilation in treating COPD patients over 8 years. *Intensive Care Med.* 2003;29(3):419-425.
301. **Jaber S, Fodil R, Carlucci A.** Noninvasive ventilation with helium-oxygen in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(4 Pt 1):1191-1200.
302. **Jolliet P, Tassaux D, Roeseler J.** Helium-oxygen versus air-oxygen noninvasive pressure support in decompensated chronic obstructive disease: A prospective, multicenter study. *Crit Care Med.* 2003;31(3):878-884.
303. **Chakrabarti B, Sulaiman MI, Davies L, Calverley PM a, Warburton CJ, Angus RM.** A study of patient attitudes in the United Kingdom toward ventilatory support in chronic obstructive pulmonary disease. *J Palliat Med.* 2009;12(11):1029-1035.
304. **Masip J, Roque M, Sánchez B, Fernández R, Subirana M, Expósito JA.** Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2005;294:3124-3130.
305. **Agarwal R, Aggarwal a N, Gupta D, Jindal SK.** Non-invasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary oedema. *Postgrad Med J.* 2005;81(960):637-643.

306. **Collins SP, Mielniczuk LM, Whittingham H a, 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;48(3):260-269, 269.e1-e4.
307. **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;367(9517):1155-1163.
308. **Weng C-L, Zhao Y-T, Liu Q-H.** Meta-analysis: Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med.* 2010;152(9):590-600.
309. **Mehta S, Al-Hashim AH, Keenan SP.** Noninvasive ventilation in patients with acute cardiogenic pulmonary edema. *Respir Care.* 2009;54(2):186-195; 95-197.
310. **Mariani J, Macchia A, Belziti C.** Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Card Fail.* 2011;17(10):850-859.
311. **Sharon a, Shpirer I, Kaluski E.** 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;36(3):832-837.
312. **Rusterholtz T, Kempf J, Berton C.** Noninvasive pressure support ventilation (NIPSV) with face mask in patients with acute cardiogenic pulmonary edema (ACPE). *Intensive Care Med.* 1999;25(1):21-28.
313. **Bellone A, Monari A, Cortellaro F, Vettorello M, Arlati S, Coen D.** Myocardial infarction rate in acute pulmonary edema: Noninvasive pressure support ventilation versus continuous positive airway pressure. *Crit Care Med.* 2004;32(9):1860-1865.
314. **Ferrari G, Olliveri F, De Filippi G.** 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;132(6):1804-1809.
315. **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.
316. **Agarwal R, Aggarwal a N, Gupta D.** Is noninvasive pressure support ventilation as effective and safe as continuous positive airway pressure in cardiogenic pulmonary oedema? *Singapore Med J.* 2009;50(6):595-603.
317. **Rodríguez L, Carrillo A, Melgarejo A.** Factores de predicción del éxito de la ventilación no invasiva en el tratamiento del edema agudo de pulmón cardiogénico. *Medicina Clinica.* 2005;124(4):126-131.

318. **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;35(2):299-305.
319. **Ducros L, Logeart D, Vicaut E.** CPAP for acute cardiogenic pulmonary oedema from out-of-hospital to cardiac intensive care unit: a randomised multicentre study. *Intensive Care Med.* 2011;37(9):1501-1509.
320. **Frontin P, Bounes V, Houzé-Cerfon CH, Charpentier S, Houzé-Cerfon V, Ducassé JL.** Continuous positive airway pressure for cardiogenic pulmonary edema: a randomized study. *Am J Emerg Med.* 2011;29(7):775-781.
321. **Ferrari G, Milan A, Groff P.** Continuous positive airway pressure vs. pressure support ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: a randomized trial. *J Emerg Med.* 2010;39(5):676-684.
322. **Nouira S, Boukef R, Bouida W.** Non-invasive pressure support ventilation and CPAP in cardiogenic pulmonary edema: a multicenter randomized study in the emergency department. *Intensive Care Med.* 2011;37(2):249-256.
323. **L'Her E.** Is the noninvasive ventilatory mode of importance during cardiogenic pulmonary edema? *Intensive Care Med.* 2011;37(2):190-192.
324. **Collins S, Peacock WF, Lindenfeld J.** Acute heart failure guidelines: moving in the right direction? *Ann Emerg Med.* 2011;57(1):29-30.
325. **Wysocki M.** Noninvasive Pressure Support Ventilation in Patients With Acute Respiratory Failure. A Randomized Comparison With Conventional Therapy. *Chest J.* 1995;107:761.
326. **Honrubia T, García López FJ, Franco N.** Noninvasive vs conventional mechanical ventilation in acute respiratory failure: a multicenter, randomized controlled trial. *Chest.* 2005;128(6):3916-3924.
327. **Confalonieri M, Potena A, Carbone G, Della Porta R, Tolley EA, Meduri GU.** Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia: a prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1585-1591.
328. **Carrillo A, Gonzalez-Diaz G, Ferrer M, et al.** Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2012;38(3):458-466.
329. **Carron M, Freo U, Zorzi M, Ori C.** Predictors of failure of noninvasive ventilation in patients with severe community-acquired pneumonia. *J Crit Care.* 2010;25(3):540.e9-e14.
330. **Antonelli M, Conti G, Esquinas A, et al.** A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2007;35(1):18-25.

331. **Agarwal R, Reddy C, Aggarwal AN, Gupta D.** Is there a role for noninvasive ventilation in acute respiratory distress syndrome? A meta-analysis. *Respir Med.* 2006;100(12):2235-2238.
332. **Agarwal R, Aggarwal A.** Role of Noninvasive Ventilation in Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome: A Proportion Meta-analysis. *Respir Care.* 2010;55(12):1653-1660.
333. **Luo J, Wang M, Zhu H.** Can non-invasive positive pressure ventilation prevent endotracheal intubation in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome? A meta-analysis. *Respirology.* 2014;19:1149-1157.
334. **Rana S, Jenad H, Gay PC, Buck CF, Hubmayr RD, Gajic O.** Failure of non-invasive ventilation in patients with acute lung injury: observational cohort study. *Crit Care.* 2006;10(3):R79.
335. **Demoule A, Girou E, Richard J-C, Taillé S, Brochard L.** Increased use of noninvasive ventilation in French intensive care units. *Intensive Care Med.* 2006;32(11):1747-1755.
336. **Benditt JO.** Novel uses of noninvasive ventilation. *Respir Care.* 2009;54(2):212-219; discussion 219-222.
337. **McCracken J.** Should noninvasive ventilation be considered a high-risk procedure during an epidemic? *CMAJ.* 2009;181(10):663-664.
338. **Fowler R a, Guest CB, Lapinsky SE, et al.** Transmission of severe acute respiratory syndrome during intubation and mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(11):1198-1202.
339. **Rodríguez a, Alvarez-Rocha L, Sirvent JM, et al.** Recommendations of the Infectious Diseases Work Group (GTEI) of the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC) and the Infections in Critically Ill Patients Study Group (GEIPC) of the Spanish Society of Infections. *Med Intensiva.* 2012;36(2):103-137.
340. **Masclans JR, Pérez M, Almirall J.** Early non-invasive ventilation treatment for severe influenza pneumonia. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(3):249-256.
341. **Confalonieri M, Calderini E, Terraciano S.** Noninvasive ventilation for treating acute respiratory failure in AIDS patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Intensive Care Med.* 2002;28(9):1233-1238.
342. **Barbier F, Coquet I, Legriel S, et al.** Etiologies and outcome of acute respiratory failure in HIV-infected patients. *Intensive Care Med.* 2009;35(10):1678-1686.
343. **Monnet X, Vidal-Petiot E, Osman D, et al.** Critical care management and outcome of severe *Pneumocystis* pneumonia in patients with and without HIV infection. *Crit Care.* 2008;12(1):R28.

344. **Antonelli M, Conti G, Bui M, Costa MG, Lappa A, Gasparetto A.** Noninvasive Ventilation for Treatment Undergoing Solid Organ Transplantation. 2000;283(2):235-241.
345. **Hilbert G, Gruson D, Vargas F, et al.** Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med.* 2001;344(7):481-487.
346. **Soares M, Depuydt PO, Salluh JIF.** Mechanical ventilation in cancer patients: clinical characteristics and outcomes. *Crit Care Clin.* 2010;26(1):41-58.
347. **Depuydt PO, Benoit DD, Roosens CD, Offner FC, Noens L a, Decruyenaere JM.** The impact of the initial ventilatory strategy on survival in hematological patients with acute hypoxemic respiratory failure. *J Crit Care.* 2010;25(1):30-36.
348. **Gristina GR, Antonelli M, Conti G, et al.** Noninvasive versus invasive ventilation for acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies: a 5-year multicenter observational survey. *Crit Care Med.* 2011;39(10):2232-2239.
349. **Bello G, De Pascale G, Antonelli M.** Noninvasive ventilation for the immunocompromised patient: always appropriate? *Curr Opin Crit Care.* 2012;18(1):54-60.
350. **Adda M, Coquet I, Darmon M, Thiery G, Schlemmer B, Azoulay E.** Predictors of noninvasive ventilation failure in patients with hematologic malignancy and acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 2008;36(10):2766-2772.
351. **Squadrone V, Massaia M, Bruno B.** Early CPAP prevents evolution of acute lung injury in patients with hematologic malignancy. *Intensive Care Med.* 2010;36(10):1666-1674.
352. **Wermke M, Schiemanck S, Höffken G, Ehninger G, Bornhäuser M, Illmer T.** Respiratory failure in patients undergoing allogeneic hematopoietic SCT--a randomized trial on early non-invasive ventilation based on standard care hematology wards. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(4):574-580.
353. **Hilbert G, Gruson D, Portel L, Gbikpi-Benissan G, Cardinaud JP.** Noninvasive pressure support ventilation in COPD patients with postextubation hypercapnic respiratory insufficiency. *Eur Respir J.* 1998;11(6):1349-1353.
354. **De Santo LS, Bancone C, Santarpino G.** Noninvasive positive-pressure ventilation for extubation failure after cardiac surgery: Pilot safety evaluation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(2):342-346.
355. **Keenan SP, Powers C, McCormack DG, Block G, Page P.** Noninvasive Positive-Pressure Ventilation for Postextubation Respiratory Distress. *JAMA.* 2002;287(24):3238-3244.

356. **Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND.** Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med.* 2004;350(24):2452-2460.
357. **Boeken U, Schurr P, Kurt M, Feindt P, Lichtenberg A.** Early reintubation after cardiac operations: impact of nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) and noninvasive positive pressure ventilation (NPPV). *Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;58(7):398-402.
358. **Lin C, Yu H, Fan H, Li Z.** The efficacy of noninvasive ventilation in managing postextubation respiratory failure : A meta-analysis. *Hear Lung J Acute Crit Care.* 2014;43(2):99-104.
359. **Burns KE, Meade MO, A P, Adhikari NK, Keenan SP.** Noninvasive positive pressure ventilation as a weaning strategy for intubated adults with respiratory failure: A Cochrane systematic review. *CMAJ.* 2014;186:112-122.
360. **Nava S, Gregoretti C, Fanfulla F.** Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high-risk patients. *Crit Care Med.* 2005;33(11):2465-2470.
361. **Ferrer M, Valencia M, Nicolas JM, Bernadich O.** Early Noninvasive Ventilation Averts Extubation Failure in Patients at Risk : ... *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(2):164-170.
362. **Ferrer M, Sellarés J, Valencia M.** Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9695):1082-1088.
363. **Meduri G, Cook T, Turner R.** Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Status Asthmaticus. *Chest.* 1996;110:767-774.
364. **Fernández MM, Villagrà A, Blanch L, Fernández R.** Non-invasive mechanical ventilation in status asthmaticus. *Intensive Care Med.* 2014;27(3):486-492.
365. **Holley MT, Morrissey TK, Seaberg DC, Afessa B, Wears RL.** Ethical dilemmas in a randomized trial of asthma treatment: can Bayesian statistical analysis explain the results? *Acad Emerg Med.* 2001;8(12):1128-1135.
366. **Soroksky A, Stav D, Shpirer I.** A pilot prospective, randomized, placebo-controlled trial of bilevel positive airway pressure in acute asthmatic attack. *Chest.* 2003;123(4):1018-1025.
367. **Soma T, Hino M, Kida K, Kudoh S.** A Prospective and Randomized Study for Improvement of Acute Asthma by Non-invasive Positive Pressure Ventilation (NPPV). *Intern Med.* 2008;47(6):493-501.
368. **Gupta D, Nath A, Agarwal R, Behera D.** A Prospective Randomized Controlled Trial on the Efficacy of Noninvasive Ventilation in Severe Acute Asthma. *Respir Care.* 2010;55(5):536-543.

369. **Gifford AH.** Noninvasive ventilation as a palliative measure. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2014;8(3):218-224.
370. **Scala R.** Noninvasive Ventilation in Severe Acute Asthma ? Still Far From the Truth. *Respir Care.* 2010;55(5):630-637.
371. **Jaber S, Amraoui J, Lefrant J-Y.** Clinical practice and risk factors for immediate complications of endotracheal intubation in the intensive care unit: a prospective, multiple-center study. *Crit Care Med.* 2006;34(9):2355-2361.
372. **Mort TC, Waberski BH, Clive J.** Extending the preoxygenation period from 4 to 8 mins in critically ill patients undergoing emergency intubation. *Crit Care Med.* 2009;37(1):68-71.
373. **Baillard C, Fosse J-P, Sebbane M.** Noninvasive ventilation improves preoxygenation before intubation of hypoxic patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(2):171-177.
374. **Delay J-M, Sebbane M, Jung B.** The effectiveness of noninvasive positive pressure ventilation to enhance preoxygenation in morbidly obese patients: a randomized controlled study. *Anesth Analg.* 2008;107(5):1707-1713.
375. **Jaber S, Jung B, Corne P.** An intervention to decrease complications related to endotracheal intubation in the intensive care unit: a prospective, multiple-center study. *Intensive Care Med.* 2010;36(2):248-255.
376. **Selinger S, Restrepo MI, Copeland LA.** Pneumonia in the elderly hospitalized in the Department of Veteran Affairs Health Care System. *Mil Med.* 2011;176(2):214-217.
377. **Chiumello D, Chevillard G, Gregoretti C.** Non-invasive ventilation in postoperative patients: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2011;37(6):918-929.
378. **Zarbock A, Mueller E, Netzer S, Gabriel A, Feindt P, Kindgen-Milles D.** Prophylactic nasal continuous positive airway pressure following cardiac surgery protects from postoperative pulmonary complications: a prospective, randomized, controlled trial in 500 patients. *Chest.* 2009;135(5):1252-1259.
379. **Aguilo R, Togores B, Pons S, Rubí M, Barbe F.** Noninvasive Ventilatory Support After Lung Resectional Surgery. *Chest.* 1997;112:117-121.
380. **Auriant I, Jallot a, Hervé P.** Noninvasive ventilation reduces mortality in acute respiratory failure following lung resection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(7):1231-1235.
381. **Lefebvre A, Lorut C, Alifano M.** Noninvasive ventilation for acute respiratory failure after lung resection: an observational study. *Intensive Care Med.* 2009;35(4):663-670.

382. **De Morais Coimbra RV, De Almeida Lara R, Gonçalves Flores É.** Application of Noninvasive Ventilation in Acute Respiratory Failure after Cardiovascular Surgery. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(5):270-276.
383. **Pasquina P, Merlani P, Granier JM, Ricou B.** Continuous positive airway pressure versus noninvasive pressure support ventilation to treat atelectasis after cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2004;99(4):1001-1008.
384. **Wallet F, Schoeffler M, Reynaud M, Duperret S, Workineh S, Viale JP.** Factors associated with noninvasive ventilation failure in postoperative acute respiratory insufficiency: an observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27(3):270-274.
385. **Nava S, Grassi M, Fanfulla F.** Non-invasive ventilation in elderly patients with acute hypercapnic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Age Ageing.* 2011;40(4):444-450.
386. **Kida Y, Minakata Y, Yamada Y, Ichinose M.** Efficacy of noninvasive positive pressure ventilation in elderly patients with acute hypercapnic respiratory failure. *Respiration.* 2012;83(5):377-382.
387. **Corral-Gudino L, Jorge-Sánchez RJ, García-Aparicio J.** Use of noninvasive ventilation on internal wards for elderly patients with limitations to respiratory care: a cohort study. *Eur J Clin Invest.* 2011;41(1):59-69.
388. **Esquinas A, Zuil M, Scala R, Chiner E.** Bronchoscopy during non-invasive mechanical ventilation: a review of techniques and procedures. *Arch Bronconeumol.* 2013;49(3):105-112.
389. **Maitre B, Jaber S, Maggiore SM.** Continuous positive airway pressure during fiberoptic bronchoscopy in hypoxemic patients. A randomized double-blind study using a new device. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1063-1067.
390. **Antonelli M, Conti G, Rocco M.** Ventilation vs Conventional Oxygen Supplementation in Hypoxemic Patients Undergoing Diagnostic Bronchoscopy. *Chest.* 2002:1149-1154.
391. **Guarracino F, Cabrini L, Baldassarri R.** Non-invasive ventilation-aided transoesophageal echocardiography in high-risk patients: a pilot study. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(6):554-556.
392. **Ambrosino N, Guarracino F.** Unusual applications of noninvasive ventilation. *Eur Respir J.* 2011;38(2):440-449.
393. **Guarracino F, Cabrini L, Baldassarri R, et al.** Noninvasive ventilation for awake percutaneous aortic valve implantation in high-risk respiratory patients: a case series. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011;25(6):1109-1112.
394. **Piper AJ, Grunstein RR.** Obesity hypoventilation syndrome: mechanisms and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(3):292-298.

395. **Robino C, Faisy C, Diehl J-L, Rezgui N, Labrousse J, Guerot E.** Effectiveness of non-invasive positive pressure ventilation differs between decompensated chronic restrictive and obstructive pulmonary disease patients. *Intensive Care Med.* 2003;29(4):603-610.
396. **Ortega González Á, Peces-Barba Romero G, Fernández Ormaechea I, Chumbi Flores R, Cubero de Frutos N, González Mangado N.** Evolución comparativa con ventilación no invasiva de pacientes con EPOC, síndrome de hipoventilación-obesidad e insuficiencia cardíaca congestiva ingresados en una unidad de monitorización respiratoria. *Arch Bronconeumol.* 2006;42(9):423-429.
397. **Ciledag A, Kaya A, Akdogan BB.** Early use of noninvasive mechanical ventilation in patients with acute hypercapnic respiratory failure in a respiratory ward: a prospective study. *Arch Bronconeumol.* 2010;46(10):538-542.
398. **Gursel G, Aydogdu M, Gulbas G, Ozkaya S, Tasyurek S, Yildirim F.** The influence of severe obesity on non-invasive ventilation (NIV ) strategies and responses in patients with acute hypercapnic respiratory failure attacks in the ICU. *Minerva Anesthesiol.* 2011;77(1):17-25.
399. **Janssens J-P, Derivaz S, Breitenstein E.** Changing patterns in long-term noninvasive ventilation: a 7-year prospective study in the Geneva Lake area. *Chest.* 2003;123(1):67-79.
400. **Budweiser S, Riedl SG, Jörres RA, Heinemann F, Pfeifer M.** Mortality and prognostic factors in patients with obesity-hypoventilation syndrome undergoing noninvasive ventilation. *J Intern Med.* 2007;261(4):375-383.
401. **Pérez de Llano LA, Golpe R, Ortiz Piquer M.** Short-term and long-term effects of nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Chest.* 2005;128(2):587-594.
402. **Kaya A, Ciledağ A, Caylı I, Onen ZP, Sen E, Gülbay B.** Associated factors with non-invasive mechanical ventilation failure in acute hypercapnic respiratory failure. *Tuberk Toraks.* 2010;58(2):128-134.
403. **Farha S, Ghamra ZW, Hoisington ER, Butler RS, Stoller JK.** Use of noninvasive positive-pressure ventilation on the regular hospital ward: experience and correlates of success. *Respir Care.* 2006;51(11):1237-1243.
404. **Carrillo A, Ferrer M, Gonzalez-Diaz G.** Noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure caused by obesity hypoventilation syndrome and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(12):1279-1285.
405. **Fernandez R, Baigorri F, Artigas A.** Noninvasive ventilation in patients with “do-not-intubate” orders: medium-term efficacy depends critically on patient selection. *Intensive Care Med.* 2007;33(2):350-354.

406. **Nava S, Sturani C, Hartl S.** End-of-life decision-making in respiratory intermediate care units: a European survey. *Eur Respir J.* 2007;30(1):156-164.
407. **Scala R, Naldi M, Archinucci I, Coniglio G.** Non-invasive positive pressure ventilation in acute hypercapnic respiratory failure: clinical experience of a respiratory ward. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2004;61(2):94-101.
408. **Alsous F, Amoateng-Adjepong Y, Manthous C A.** Noninvasive ventilation: experience at a community teaching hospital. *Intensive Care Med.* 1999;25(5):458-463.
409. **Schettino G, Altobelli N, Kacmarek RM.** Noninvasive positive pressure ventilation reverses acute respiratory failure in select? do-not-intubate? patients. *Crit Care Med.* 2005;33(9):1976-1982.
410. **Levy M, Tanios M a., Nelson D.** Outcomes of patients with do-not-intubate orders treated with noninvasive ventilation. *Crit Care Med.* 2004;32(10):2002-2007.
411. **Bülow H-H, Thorsager B.** Non-invasive ventilation in do-not-intubate patients: five-year follow-up on a two-year prospective, consecutive cohort study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53(9):1153-1157.
412. **Azoulay E, Demoule A, Jaber S.** Palliative noninvasive ventilation in patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2011;37(8):1250-1257.
413. **Shee CD, Green M.** Non-invasive ventilation and palliation : experience in a district general hospital and a review Case reports. *Paliative Med.* 2003;17:21-26.
414. **Sinuff T, Cook DJ, Keenan SP.** Noninvasive ventilation for acute respiratory failure near the end of life. *Crit Care Med.* 2008;36(3):789-794.
415. **Cabrini L, Landoni G, Oriani A.** Noninvasive Ventilation and Survival in Acute Care Settings: a comprehensive systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med.* 2015;43(4):880-888.
416. **L'Her E, Deye N, Lellouche F.** Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:1112-1118.
417. **OG, Gruson D, Vargas F.** Non-invasive ventilation (NIV) in acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients. *Intensive Care Med.* 2003;29(s11):124.
418. **Uçgun I, Yildirim H, Metintaş M, Güntülü AK.** The efficacy of non-invasive positive pressure ventilation in ARDS: a controlled cohort study. *Tuberk Toraks.* 2010;58(1):16-24.
419. **Zhan Q, Sun B, Liang L.** Early use of noninvasive positive pressure ventilation for acute lung injury: a multicenter randomized controlled trial. *Crit Care Med.* 2012;40(2):455-460.

420. **Zhang J, Cao J, Feng J, Wu Q.** A study of noninvasive positive-pressure mechanical ventilation in the treatment of acute lung injury with a complex critical care ventilator. *J Int Med Res.* 2014.
421. **Agarwal R, Gupta D, Handa A, Aggarwal AN.** Noninvasive ventilation in ARDS caused by Mycobacterium tuberculosis: report of three cases and review of literature. *Intensive Care Med.* 2005;31(12):1723-1724.
422. **Agarwal R, Nath A, Gupta D.** Noninvasive Ventilation in Plasmodium vivax Related ALI/ARDS. *Intern Med.* 2007;46(24):2007-2012.
423. **Rocker GM, Mackenzie MG, Williams B, Logan PM.** Noninvasive positive pressure ventilation: successful outcome in patients with acute lung injury/ARDS. *Chest.* 1999;115(1):173-177.
424. **Yoshida Y, Takeda S, Akada S, Hongo T, Tanaka K, Sakamoto A.** Factors predicting successful noninvasive ventilation in acute lung injury. *J Anesth.* 2008;22(3):201-206.
425. **Domenighetti G, Moccia A, Gayer R.** Observational case-control study of non-invasive ventilation in patients with ARDS. *Monaldi Arch Chest Dis - Pulm Ser.* 2008;69(1):5-10.
426. **Agarwal R, Handa A, Aggarwal AN, Gupta D, Behera D.** Outcomes of noninvasive ventilation in acute hypoxemic respiratory failure in a respiratory intensive care unit in north India. *Respir Care.* 2009;54(12):1679-1687.
427. **Bhadade RR, de Souza RA, Harde MJ, Khot A.** Clinical characteristics and outcomes of patients with acute lung injury and ARDS. *J Postgrad Med.* 2011;57(4):286-290.
428. **Wang S, Singh B, Tian L.** Epidemiology of noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure--a retrospective population-based study. *BMC Emerg Med.* 2013;13:6.
429. **Yu K-Y, Zhao L, Chen Z, Yang M.** Noninvasive positive pressure ventilation for the treatment of acute respiratory distress syndrome following esophagectomy for esophageal cancer: a clinical comparative study. *J Thorac Dis.* 2013;5(20):777-782.
430. **Thille AW, Contou D, Fragnoli C, Córdoba-Izquierdo A, Boissier F, Brun-Buisson C.** Non-invasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure: intubation rate and risk factors. *Crit care.* 2013;17(6):R269.
431. **Demoule A, Girou E, Richard JC, Taille S, Brochard L.** Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation. *Intensive Care Med.* 2006;32:1756-1765.

432. **Chatila W, Nugent T, Vance G, Gaughan J, Criner GJ.** The effects of high-flow vs low-flow oxygen on exercise in advanced obstructive airways disease. *Chest.* 2004;126(4):1108-1115.
433. **Mehta RM, Niederman MS.** Nosocomial pneumonia in the intensive care unit: controversies and dilemmas. *J Intensive Care Med.* 2003;18(4):175-188.
434. **Gregoret C, Confalonieri M, Navalesi P.** Evaluation of patient skin breakdown and comfort with a new face mask for non-invasive ventilation: a multi-center study. *Intensive Care Med.* 2002;28(3):278-284.
435. **Covelli D, Weled J, Beektnan F.** Efficacy of continuous positive airway Pressure administrated by face mask. *Chest.* 1982;81:147-150.
436. **Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE.** APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818-829.
437. **Carron M, Freo U, BaHammam a S.** Complications of non-invasive ventilation techniques: a comprehensive qualitative review of randomized trials. *Br J Anaesth.* 2013;110(6):896-914.
438. **Hill NS, Brennan J, Garpestad E, Nava S.** Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 2007;35(10):2402-2407.
439. **Meduri GU, Turner RE, Abou-Shala N, Wunderink R, Tolley E.** Noninvasive positive pressure ventilation via face mask. First-line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. *Chest.* 1996;109:179-193.
440. **Munckton K, Ho KM, Dobb GJ, Das-Gupta M, Webb S A.** The pressure effects of facemasks during noninvasive ventilation: A volunteer study. *Anaesthesia.* 2007;62:1126-1131.
441. **Nava S, Ambrosino N, Clini E.** Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1998;128(9):721-728.
442. **Ferrer M, Esquinas A, Arancibia F.** Noninvasive ventilation during persistent weaning failure: A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:70-76.
443. **Kohlenberg A, Schwab F, Behnke M, Geffers C, Gastmeier P.** Pneumonia associated with invasive and noninvasive ventilation: An analysis of the German nosocomial infection surveillance system database. *Intensive Care Med.* 2010;36(6):971-978.
444. **Carron M, Gagliardi G, Michielan F, Freo U, Ori C.** Occurrence of pneumothorax during noninvasive positive pressure ventilation through a helmet. *J Clin Anesth.* 2007;19(8):632-635.

445. **Vianello A, Arcaro G, Gallan F, Ori C, Bevilacqua M.** Pneumothorax associated with long-term non-invasive positive pressure ventilation in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2004;14(6):353-355.
446. **Wood K a, Lewis L, Von Harz B, Kollef MH.** The use of noninvasive positive pressure ventilation in the emergency department: results of a randomized clinical trial. *Chest.* 1998;113:1339-1346.
447. **Fukushima K, Marut K, Kiyofuji C SM.** Evaluation of the incidence of pneumothorax and background of patients with pneumothorax during noninvasive positive pressure ventilation. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2008;46(11):870-874.
448. **Carlucci A, Richard J, Wysocki M, Lepage E, Brochard L.** Noninvasive Versus Conventional Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:874-880.
449. **Piastra M, De Luca D, Marzano L.** The number of failing organs predicts non-invasive ventilation failure in children with ALI/ARDS. *Intensive Care Med.* 2011;37(9):1510-1516.
450. **Hess DR.** How to initiate a noninvasive ventilation program: bringing the evidence to the bedside. *Respir Care.* 2009;54(2):232-243.
451. **Suchyta MR, Clemmer TP.** The adult Respiratory Distress Syndrome. A Report of Survival and Modifying Factors. *Chest.* 1992;(101):1074-1079.
452. **Squara P, Dhainaut JFA, Artigas A, Carlet J.** Hemodynamic profile in severe ARDS: Results of the European Collaborative ARDS Study. *Intensive Care Med.* 1998;24(10):1018-1028.
453. **Lee K, Hong SB, Lim CM, Koh Y.** Sequential organ failure assessment score and comorbidity: valuable prognostic indicators in chronically critically ill patients. *Anaesth Intensive Care.* 2008;36(4):528-534.
454. **Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL.** Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA.* 2001;286(14):1754-1758.
455. **Ahamed A, Ahmedzai SH.** Breathlessness in advanced disease. *Medicine.* 2011;39(11):651-655.
456. **Moretti M, Cilione C, Tampieri a, Fracchia C, Marchioni a, Nava S.** Incidence and causes of non-invasive mechanical ventilation failure after initial success. *Thorax.* 2000;55(10):819-825.

