



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

Alteración Neurológica Grave en el Paciente  
con Insuficiencia Respiratoria  
Aguda. Tratamiento mediante Ventilación  
Mecánica No Invasiva

D. Andrés Carrillo Alcaraz

**2015**

**“Eppur si muove”**

**Galileo Galilei (1564-1642)**

**A Placi, por su generosidad sin límites**  
**A mis hermanos, por su extrema fidelidad**  
**A mis hijos, para que aprendan de todos ellos**

# **AGRADECIMIENTOS**

**A mi Antonia por estar ahí conmigo.**

**A Juanmi, verdadero artifice de este trabajo, por muchas, muchas cosas pero sobre todo por su entusiasmo de meterme en la cabeza ideas de docencia, gestión, calidad, evidencia, etc etc y pese a lo poco que le hago caso, no cesar en su empeño.**

**A Juan Carlos, porque hemos vivido muchos momentos buenos y algunos bastantes malos. Pese a ello sobrevivimos y nos seguimos riendo como si fuera el primer día.**

**A Don Nicolás Gilabert el maestro de mi infancia, nadie como el me ha inculcado el amor hacia el estudio.**

**A Manuel Capella, porque en mi adolescencia, muy lejana, me enseñó que al fin y al cabo en esto de la vida “ Se trata de caminar” y cuando conocí su obra casi completa y a la persona detrás de ella, me enseñó aun más cosas.**

**A Peter Cushing, cuyo Van Helsing, Dr. Who, Victor Frankenstein y tantos otros personajes, mezcla de humanistas y científicos, visionarios y racionalistas, seria el espejo donde deberíamos mirarnos muchos de los que pretendemos hacer investigación.**

**A mis compañeros de las diferentes UCI por las que he pasado, pues de todos he llegado a aprender.**

**A las mujeres de “mi vida”, con las que compartí horas y horas de trabajo y marujeo: Belencilla, las Carmenes, la R punto, la Mariajo, la Raqueloide, la Maite J, la AnaRosa, la Renedo y algunas mas, muchas de ellas perdidas en el tiempo y la distancia, pero otras felizmente aun a mi lado.**

**A Victor Jara, al Quilapayun, a Alfred Hitchcock, a John Ford, Raoul Walsh, Dashiel Hammet, Fritz Lang, a la Violeta y todos los creadores de formas, que alguna vez influyeron para hacerme como soy.**

**Finalmente, a los pacientes críticos y sus familiares, que son el motor que hacen que estudie, mida, calcule y saque conclusiones que redunden en una mejor asistencia para ellos.**

---

## **ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS**

---

- **1Q:** Primer cuartil
- **3Q:** Tercer cuartil
- **APACHE II:** Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score
- **BiPAP:** Bilevel positive airway pressure. Presión positiva con dos niveles de presión
- **Cols.:** Colaboradores
- **CPAP:** Continuous positive airway pressure. Presión positiva continua en la vía aérea
- **cmH<sub>2</sub>O:** Centímetros de agua
- **CO<sub>2</sub>:** Dioxido de carbono
- **DE:** Desviación estándar
- **EAPc:** Edema agudo de pulmón cardiogénico
- **ECG:** Escala de coma de Glasgow
- **EPOC:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- **EPAP:** Expiration positive airway pressure. Presión positiva al final de la espiración en la vía aérea durante respiración espontánea
- **FC:** Frecuencia cardiaca
- **FR:** Frecuencia respiratoria
- **FiO<sub>2</sub>:** Fracción inspirada de oxígeno
- **IC-95%:** Intervalo de confianza al 95%
- **IPAP:** Inspiration positive airway pressure. Presión positiva en la vía aérea durante la inspiración
- **IRA:** Insuficiencia respiratoria aguda
- **IRC:** Insuficiencia respiratoria crónica
- **IRCA:** Insuficiencia respiratoria crónica agudizada
- **mEq/l:** Mmolequivalentes por litro
- **MD:** Medicación depresora del sistema nervioso central
- **mg/dl:** Miligramos por decilitro
- **ml/kg:** Mililitros por kilo de peso
- **mmHg:** Milímetros de mercurio
- **n:** Número

- **NYHA:** Clasificación de la insuficiencia cardiaca según la New York Heart Association
- **O<sub>2</sub>:** Oxígeno
- **ONI:** Orden de no intubación
- **OR:** Odds ratio
- **p:** valor de significación estadística
- **PaCO<sub>2</sub>:** Presión parcial arterial de dióxido de carbono
- **PaO<sub>2</sub>:** Presión parcial arterial de oxígeno
- **PAV:** Proportional assist ventilation. Ventilación asistida proporcional
- **PEEP:** Positive expiration end pressure. Presión positiva al final de la espiración
- **PEEPi:** Presión positiva al final de la espiración intrínseca
- **pH:** pH arterial
- **RR:** Riesgo relativo
- **SAS:** Síndrome de apnea del sueño
- **SAPS II:** Simplified Acute Physiology Score II
- **SDOM:** Síndrome de disfunción orgánica múltiple
- **SDRA:** Síndrome de distrés respiratorio del adulto
- **SIDA:** Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
- **SOFA:** Sequential organ failure assessment. Índice de valoración de fallo multiorgánico.
- **TAm:** Presión arterial media
- **UCI:** Unidad de cuidados intensivos
- **VIH:** Virus de la Inmunodeficiencia adquirida en humanos
- **VM:** Ventilación mecánica
- **VMI:** Ventilación mecánica invasiva
- **VNI:** Ventilación mecánica no invasiva
- **V/Q:** Ventilación / Perfusión

---

# **INDICE**

---



I.INTRODUCCIÓN .....	1
I.1. INSUFICIENCIA RESPIRATORIA .....	2
I.1.1. Definición de insuficiencia respiratoria aguda .....	2
I.1.2. Tipos y etiología .....	3
I.1.3. Manejo de la insuficiencia respiratoria aguda .....	5
I.1.4. Relevancia clínica de la insuficiencia respiratoria aguda .....	7
I. 2. VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA (VNI).....	9
I.2.1. Recuerdo histórico .....	9
I.2.2. Epidemiología del uso de VNI en el paciente agudo .....	11
I.2.3. Fundamentos fisiológicos de la VNI en la insuficiencia respiratoria aguda .....	13
I.2.4. Modalidades y ventiladores para aplicar VNI .....	18
I.2.4.1. Modos ventilatorios .....	18
I.2.4.1.1. Presión positiva continua sobre la vía aérea .....	18
I.2.4.1.2. Ventilación no invasiva con soporte de presión .....	20
I.2.4.1.3. Ventilación no invasiva limitada por volumen .....	21
I.2.4.1.4. Ventilación no invasiva por presión negativa .....	22
I.2.4.1.5. Ventilación asistida proporcional .....	23
I.2.4.1.6. Ventilación asistida ajustada neuronalmente .....	24
I.2.4.2. Ventiladores .....	25
I.2.3.2.1. Clasificación de los ventiladores .....	25
I.2.3.2.2. Consideraciones tecnológicas .....	26
I.2.5. Interfaz ventilador-paciente en VNI .....	31
I.2.5.1. Mascarillas Nasaes .....	32
I.2.5.2. Mascarillas Oronasales.....	33
I.2.5.3. Casco o “Helmet”.....	34
I.2.6. Ventajas y complicaciones de la VNI.....	36
I.2.6.1. Ventajas de la VNI.....	36
I.2.6.2. Complicaciones de la VNI.....	36
I.2.7. Indicaciones y contraindicaciones de la VNI.....	42
I.2.7.1. Indicaciones de la VNI.....	42
I.2.7.1.1. EPOC reagudizada.....	43
I.2.7.1.2. Edema agudo de pulmón cardiogénico.....	47

I.2.7.1.3. Insuficiencia respiratoria hipoxémica.....	52
I.2.7.1.4. Fracaso respiratorio en el paciente inmunodeprimido.....	57
I.2.7.1.5. VNI en el periodo post-extubación.....	60
I.2.7.1.6. Otras indicaciones.....	64
I.2.7.1.7. Pacientes con orden de no intubación.....	73
I.2.7.2. Reducción de la mortalidad con el uso de VNI.....	76
I.2.7.3. Contraindicaciones para VNI.....	79
I.3. ALTERACIÓN NEUROLÓGICA EN LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA.....	80
I.3.1. Alteración neurológica en la insuficiencia respiratoria aguda.....	80
I.3.2. Alteración neurológica en la insuficiencia respiratoria crónica.....	81
I.4. UTILIDAD DE LA VNI EN LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA CON DETERIORO NEUROLÓGICO.....	84
I.4.1. Valoración de la función neurológica en los pacientes con VNI.....	84
I.4.2. Influencia de la afectación neurológica en el éxito de la VNI.....	86
I.4.2.1. Argumentos en contra de la utilización de VNI en pacientes con encefalopatía grave secundaria a insuficiencia respiratoria.....	86
I.4.2.2. Argumentos a favor de la utilización de VNI en pacientes con encefalopatía grave secundaria a insuficiencia respiratoria.....	89
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	102
II.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	103
II.2. OBJETIVOS.....	104
III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	105
III.1. SELECCIÓN DE PACIENTES.....	106
III.1.1. Criterios de inclusión.....	106
III.1.1. Criterios de exclusión.....	107
III.2. TIPO DE VENTILADOR, MODO VENTILATORIO E INTERFASE.....	108
III.3. PROTOCOLO DE VNI.....	109
III.4. FRACASO DE LA VNI.....	113
III.5. TRATAMIENTO COADYUVANTE.....	115
III.6. EFECTIVIDAD DE LA VNI.....	116
III.7. VARIABLES ESTUDIADAS.....	116
III.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	129

IV. RESULTADOS .....	131
IV.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS	132
IV.1.1. Pacientes estudiados .....	132
IV.1.2. Fecha del ingreso .....	135
IV.1.3. Etiología de la insuficiencia respiratoria aguda .....	136
IV.1.4. Características demográficas: Edad, género y nivel de gravedad .....	140
IV.1.5. Antecedentes y comorbilidad .....	140
IV.1.6. Procedencia de los pacientes .....	142
IV.1.7. Ventiladores, modos, parámetros ventilatorios y duración de la VNI .....	142
IV.1.8. Parámetros hemodinámicos, respiratorios y gasométricos al inicio y a la hora de aplicación de VNI .....	144
IV.1.9. Estado de la función neurológica .....	145
IV.1.10. Complicaciones relacionadas con VNI .....	146
IV.1.11. Evolución de los pacientes .....	147
IV.1.11.1. Éxito de la VNI y necesidad de intubación endotraqueal .....	147
IV.1.11.2. Desarrollo y evolución del síndrome de disfunción orgánica múltiple ...	148
IV.1.11.3. Necesidad de múltiples episodios de VNI, reingreso en UCI y fracaso respiratorio tardío .....	150
IV.1.11.4. Supervivencia de los pacientes .....	150
IV.2. COMPARACIÓN ENTRE LOS PACIENTES SEGÚN PRESENTARAN COMA HIPERCÁPNICO AL INICIO DE LA VNI .....	151
IV.2.1. Fecha de ingreso .....	151
IV.2.2. Etiología de la insuficiencia respiratoria aguda .....	154
IV.2.3. Características demográficas: Género, edad y nivel de gravedad .....	155
IV.2.4. Antecedentes y comorbilidad .....	155
IV.2.5. Procedencia de los pacientes .....	156
IV.2.6. Ventiladores, modos, parámetros ventilatorios y duración de la VNI .....	157
IV.2.7. Parámetros neurológicos, hemodinámicos, respiratorios y gasométricos al inicio y a la hora de aplicación de VNI .....	159
IV.2.8. Complicaciones relacionadas con la VNI .....	162
IV.2.9. Evolución de los pacientes .....	163
IV.2.9.1. Necesidad de intubación endotraqueal, desarrollo de síndrome	

de disfunción orgánica múltiple y éxito de la VNI .....	163
IV.2.9.2. Estancia y mortalidad de los pacientes .....	165
IV.2.9.3. Evolución en los pacientes, éxito de la técnica y mortalidad según la etiología de la insuficiencia respiratoria aguda .....	167
IV.3. ANÁLISIS DE LOS PACIENTES EN COMA HIPERCÁPNICO.....	169
IV.3.1. Predictores de éxito de la VNI. Análisis univariante .....	169
IV.3.1.1. Fecha de ingreso .....	169
IV.3.1.2. Etiología de la insuficiencia respiratoria aguda .....	171
IV.3.1.3. Características demográficas: Género, edad y nivel de gravedad.....	173
IV.3.1.4. Antecedentes y comorbilidad .....	173
IV.3.1.5. Procedencia de los pacientes .....	175
IV.3.1.6. Ventiladores, parámetros ventilatorios y duración de la VNI .....	175
IV.3.1.7. Parámetros neurológicos, hemodinámicos, respiratorios y gasométricos al inicio y a la hora de aplicación de VNI .....	177
IV.3.1.8. Complicaciones relacionadas con la VNI.....	180
IV.3.1.9. Síndrome de disfunción orgánica múltiple.....	182
IV.3.2. Predictores de Éxito de la VNI. Análisis multivariante.....	183
IV.3.3. Estancia hospitalaria y mortalidad según el resultado de la VNI .....	184
IV.4. ANALISIS DE LA MORTALIDAD HOSPITALARIA EN PACIENTES EN COMA HIPERCÁPNICO.....	185
IV.4.1. Predictores de mortalidad hospitalaria. Análisis univariante .....	185
IV.4.1.1. Fecha de ingreso .....	185
IV.4.1.2. Etiología de la insuficiencia respiratoria aguda .....	187
IV.4.1.3. Características demográficas: Género, edad y nivel de gravedad.....	189
IV.4.1.4. Antecedentes y comorbilidad .....	189
IV.4.1.5. Procedencia de los pacientes .....	191
IV.4.1.6. Ventiladores, parámetros ventilatorios y duración de la VNI.....	191
IV.4.1.7. Parámetros neurológicos, hemodinámicos, respiratorios y gasométricos al inicio y a la hora de aplicación de VNI.....	193
IV.4.1.8. Complicaciones relacionadas con la VNI.....	196
IV.4.1.9. Síndrome de disfunción orgánica múltiple.....	198
IV.4.1.10. Necesidad de múltiples episodios de VNI, reingreso en	

UCI y fracaso respiratorio tardío.....	199
IV.4.2. Predictores de mortalidad hospitalaria. Análisis multivariante.....	200
IV.4.3. Estancia hospitalaria según el estado al alta hospitalaria.....	201
V. DISCUSION .....	202
V.1. GENERALIDADES .....	203
V.2. PREVALENCIA DE LA DISFUNCIÓN NEUROLÓGICA EN LOS PACIENTES CON INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA.....	206
V.3. EFECTIVIDAD DE LA VNI EN EL TRATAMIENTO DEL COMA HIPERCÁPNICO SECUNDARIO A INSUFICIENCIA RESPIRATORIA ..	209
V.4. SEGURIDAD DEL PACIENTE EN COMA HIPERCÁPNICO. COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LA VNI .....	214
V. 5. FACTORES PREDICTIVOS DEL RESULTADO DE LA VNI EN PACIENTES EN COMA HIPERCÁPNICO.....	219
V.6. FACTORES PREDICTIVOS DE MORTALIDAD HOSPITALARIA EN PACIENTES EN COMA HIPERCÁPNICO.....	225
V.7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	230
VI. CONCLUSIONES .....	232
VII. BIBLIOGRAFIA.....	235

---

# **I. INTRODUCCIÓN**

---

## I.1. INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

### I.1.1. Definición de insuficiencia respiratoria aguda

El sistema respiratorio desempeña, entre otras, la función vital del intercambio gaseoso entre el torrente sanguíneo y el entorno. De esta forma, el oxígeno (O<sub>2</sub>) es transportado hasta la superficie alveolar donde difunde a través de la membrana alveolo-capilar. Ya en la sangre, el O<sub>2</sub> se conjuga principalmente con la hemoglobina (permaneciendo un pequeño porcentaje disuelto en el plasma) para su transporte hacia los diferentes tejidos, donde supone el sustrato básico para el metabolismo celular. El principal producto de desecho de este metabolismo aerobio es el dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), que realiza el recorrido opuesto al oxígeno para finalmente ser espirado a la atmósfera. Por tanto, la insuficiencia respiratoria se define como aquel síndrome en el cual se produce una incapacidad, por parte del sistema respiratorio, para la formalización de un intercambio gaseoso adecuado de cara a los requerimientos metabólicos del individuo (1). La definición de insuficiencia respiratoria se ha realizado de forma clásica mediante la realización de una gasometría arterial, y de esta forma queda reflejada la presencia de hipoxemia, como un nivel arterial de presión parcial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) menor de 60 mmHg e hipercápnia como el aumento de la presión parcial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub> mayor de 45 mmHg); respirando aire ambiente a nivel del mar, en estado de vigilia y en situación de reposo (2,3).

Estas definiciones se han mantenido desde su presentación en la primera mitad de la década de los 60 del siglo pasado. Más recientemente se han presentado otras definiciones más restrictivas que implican una mayor severidad del cuadro clínico. Así, la insuficiencia respiratoria hipercápnica es definida como una PaCO<sub>2</sub> mayor de 45 mmHg y la insuficiencia respiratoria hipoxémica como una PaO<sub>2</sub> menor de 55 mmHg cuando la fracción inspirada de oxígeno es mayor o igual a 0,6 (4). Independientemente de los valores utilizados como punto de corte para definir la insuficiencia respiratoria, esta definición y la diferenciación entre hipoxémica e hipercápnica es algo simplista. Por un lado, porque la gasometría debe valorarse

junto a los antecedentes, síntomas y signos de enfermedad. Además, en muchas ocasiones el fallo respiratorio hipoxémico e hipercápnico coexisten, y la insuficiencia respiratoria, inicialmente hipoxémica, puede complicarse con un fallo de la “bomba muscular” respiratoria y desarrollar insuficiencia respiratoria hipercápnica, y por el contrario, un fallo de “bomba respiratoria” puede a su vez agravarse con un proceso patológico del parénquima pulmonar y desarrollar hipoxemia.

### **I.1.2. Tipos y etiología**

Es conveniente diferenciar, por su relevancia clínica, dos formas de insuficiencia respiratoria (4):

- Insuficiencia Respiratoria Aguda (IRA), si su instauración se produce en el transcurso de minutos o pocas horas.
- Insuficiencia Respiratoria Crónica (IRC) cuando su desarrollo requiere un periodo de tiempo más amplio, generalmente, semanas o meses. En el curso de la IRC es frecuente la agudización por procesos intercurrentes (infecciones, descompensaciones cardíacas, traumatismo...etc.) siendo denominada insuficiencia respiratoria crónica agudizada (IRCA) o exacerbación aguda de la IRC.

Mientras que las manifestaciones clínicas del fracaso respiratorio crónico suelen ser más larvadas gracias a los mecanismos metabólicos de compensación, las consecuencias del fracaso respiratorio agudo son, en un alto porcentaje de casos, significativas tanto a nivel clínico como en cuanto a su repercusión sobre la homeostasis interna. Es por ello, que éstas últimas son subsidiarias de apoyo terapéutico con mayor grado de celeridad e intensidad por la amenaza potencial que supone para la vida del paciente.

El origen de este desbalance en el correcto intercambio gaseoso puede deberse a cualquiera de los mecanismos que a continuación se mencionan, bien de forma aislada o por una combinación de los mismos:



- *Bajo contenido de oxígeno en el ambiente.* Fundamentalmente en situaciones de intoxicación por gases inhalados o en aquellas de permanencia en lugares a gran altura sobre el nivel del mar.
- *Depresión respiratoria de causa central.* Puede ser directa como, por ejemplo, en las enfermedades del sistema nervioso central o en las situaciones donde se haya presente el empleo de fármacos o drogas sedantes. También puede manifestarse de forma indirecta como en el caso del síndrome de apnea del sueño.
- *Incremento del metabolismo.* En situaciones de fiebre muy elevada, cuadros sépticos o incremento del aporte de hidratos de carbono en la nutrición.
- *Debilidad muscular.* Presente en los casos de malnutrición, anomalías electrolíticas, enfermedades neuromusculares, atrofia muscular en el contexto de ventilación mecánica prolongada, shock, sepsis, insuficiencia cardíaca y miopatía esteroidea, entre otras.
- *Mecánica respiratoria alterada.*
  - *Hiperinsuflación pulmonar.* El fenómeno de la génesis de auto-PEEP (presión positiva al final de la espiración) o PEEP intrínseca (PEEPi) supone uno de los factores más determinantes en el desarrollo de la fatiga ventilatoria en el paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
  - *Incremento de la carga elástica.* Este fenómeno se manifiesta por la disminución de la compliance pulmonar presente en los casos de patología intra-abdominal, obesidad, síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), fibrosis pulmonar, etc.
  - *Alteraciones anatómicas y dinámicas de la pared torácica.* Traumatismos, cifoescoliosis, defectos congénitos, obesidad mórbida, o fenómenos restrictivos secundarios a patología neuromuscular entre otras causas.
  - *Resistencias aumentadas a nivel de las vías respiratorias.* Entre sus causas más frecuentes se pueden citar la presencia de abundantes secreciones, fenómenos de broncoconstricción (circunstancias muy frecuentes en los pacientes con EPOC y asma) y en la implantación de tubos endotraqueales para ventilación mecánica con diámetro muy reducido.

- *Implementación o existencia previa de un cortocircuito arteriovenoso* (frecuente en el ámbito pediátrico).
- *Alteración de la interfaz alveolo-vascular.* Alteraciones de la difusión pulmonar, disfunción tanto a nivel alveolar (neumonía, edema pulmonar, atelectasia, enfisema... etc.) como vascular (tromboembolismo pulmonar, anemia, desplazamiento sanguíneo del O<sub>2</sub> por otros gases, etc.).

### **I.1.3. Manejo de la insuficiencia respiratoria aguda**

Aunque el mecanismo primario causante del episodio de insuficiencia respiratoria sea fácilmente identificable, es muy frecuente que se asocien otros durante el curso de la misma que potencien al anterior. Finalmente como vía fisiopatológica común, lo que se produce es una discordancia entre la ventilación-perfusión (V/Q) a nivel de los alvéolos pulmonares, que actúan promoviendo y perpetuando la situación de insuficiencia respiratoria. La insuficiencia respiratoria, y especialmente la aguda hipoxémica, constituye un síndrome de capital importancia en el manejo del paciente crítico ya sea debida a motivos exclusivamente respiratorios o como consecuencia del fallo secundario de otros órganos (5). Si no se consigue revertir con celeridad el desencadenante del cuadro de insuficiencia respiratoria, los músculos respiratorios incapaces de mantener la respiración por ellos mismos, entran en situación de “fatiga muscular” tornándose imprescindible el soporte respiratorio artificial. Es por ello, que en el marco de las medidas básicas de soporte vital, asegurar un correcto intercambio gaseoso es prioritario y definitorio de cara al pronóstico del paciente a corto, medio y largo plazo. Para este propósito, la asistencia respiratoria se puede realizar, básicamente, de tres formas:

- **Oxigenoterapia convencional.** Mediante la aplicación de un flujo de aire enriquecido en O<sub>2</sub> a través de dispositivos como gafas nasales, mascarillas tipo Venturi o mascarilla con bolsa de reservorio (6).

- **Oxigenoterapia de alto flujo mediante cánula nasal y humidificación activa.** Existen nuevos dispositivos respiratorios que permiten calentar y humidificar flujos de aire para su administración a través de una cánula nasal, con los que se puede tolerar flujos muy elevados, en torno a los 40 a 60 litros/minuto. Estos sistemas de alto flujo con cánula nasal y que incluyen un calentador humidificador acoplado ofrecen un modo alternativo de oxigenación eficaz, con elevada experiencia en el tratamiento domiciliario de enfermos con insuficiencia respiratoria crónica, en la IRA posquirúrgica, en medicina intensiva pediátrica pero también de pacientes adultos con IRA, sobre todo en los casos de hipoxemia o disnea refractaria al tratamiento con las tradicionales mascarillas con efecto Venturi, ya que aportan un fracción más constante y elevada de oxígeno, reducen el espacio muerto, generan presión positiva y ofrecen comodidad y tolerabilidad (7,8)
  
- **Ventilación mecánica (VM).** El suministro artificial de flujos ventilatorios, con objeto de ayudar de forma parcial o sustituir en su totalidad a la función ventilatoria del aparato respiratorio del individuo enfermo, se produce mediante el establecimiento de un gradiente de presión entre la vía aérea y los alvéolos pulmonares. A su vez, la VM se puede dividir en dos modalidades:
  - **Invasiva (VMI):** Toma el calificativo de “invasiva” pues evita y altera la barrera fisiológica que para la vía respiratoria representa la glotis, mediante la colocación de un tubo endotraqueal. Clásicamente se ha considerado como la principal medida de tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica grave, en el ámbito del paciente crítico, cuando la oxigenoterapia convencional es insuficiente para mantener una adecuada situación clínica y/o gasométrica (9).
  
  - **No Invasiva (VNI).** Esta modalidad terapéutica se define como aquel soporte ventilatorio en la que la interfaz entre el paciente y el

ventilador prescinde de la necesidad de intubación orotraqueal o la canalización traqueal. De esta forma se evita el principal problema de la VMI, las complicaciones asociadas a la intubación endotraqueal (10), que a su vez condicionan de forma decisiva el pronóstico de los pacientes, especialmente en aquellos individuos afectos de insuficiencia respiratoria crónica y/o con diferentes niveles de inmunosupresión. En los últimos años, la utilización de la VNI con presión positiva se ha ido extendiendo progresivamente desde su ámbito tradicional de aplicación, en la insuficiencia respiratoria crónica (“enfermos neuromusculares y toracógenos”) hasta su empleo actual en la insuficiencia respiratoria aguda de diferentes causas, gracias a su capacidad para reducir la intubación endotraqueal, neumonía nosocomial y mortalidad (10,11). Además, el hecho de que se pueda aplicar tanto con respiradores específicos de VNI como de VMI, amplía la accesibilidad a la técnica por parte del personal sanitario, reforzando así su difusión tanto desde el punto de vista teórico como práctico.

#### **I.1.4. Relevancia clínica de la insuficiencia respiratoria aguda**

La prevalencia e incidencia de la insuficiencia respiratoria aguda dependen de la definición aplicada y de la población estudiada (12). En función de las series consultadas, el impacto de esta entidad nosológica en la población adulta varía entre 77,6 y 88,6 casos por cada 100.000 habitantes y año (13,14). La incidencia de la forma más severa, el SDRA, ha sido estimada en 33,8 casos por 100.000 habitantes y año (15). Sin embargo, en los últimos años, sobre todo en Europa se comunican incidencias más bajas. En un reciente estudio multicéntrico español, la incidencia de SDRA es de 7,2 casos por 100.000 habitantes y año (16). Estas discrepancias en la incidencia puede estar motivado por discrepancias en las definiciones utilizadas del síndrome, en los diseños de los estudios (retrospectivos frente a prospectivos) y en los periodos de tiempo analizados.

Independientemente de la dificultad para calcular la verdadera incidencia y prevalencia de la IRA, todos los autores coinciden en que las enfermedades que producen este síndrome (insuficiencia cardiaca, infecciones del aparato respiratorio, EPOC, asma, etc.) son de las más prevalentes y las que mayor número de consultas producen en las áreas de urgencias hospitalarias (17). Además, afectan a un grupo poblacional, los ancianos, cada vez más numeroso y con más comorbilidades (18). En el ámbito del enfermo crítico, la prevalencia de IRA en los pacientes ingresados en UCI es muy variable dependiendo, sobre todo, del tipo de paciente admitido, pero desde luego muy frecuente, oscilando entre 13,3% y 64% (19-21), relacionándose, además, con una tasa de mortalidad elevada, en torno al 40%, en estrecha relación con la enfermedad subyacente, su severidad y grado de disfunción orgánica coexistente (12). Sin embargo, en los últimos años se ha observado una disminución de la mortalidad de las formas más graves de insuficiencia respiratoria, probablemente relacionada con la mejora en el soporte ventilatorio, aplicación de medidas de prevención de las infecciones nosocomiales y de los cuidados en general (13,22,23), pese a lo cual aun persiste elevada (24).

Con respecto 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% (25,26), considerándose una de las enfermedades que consumen mayor cantidad de recursos sanitarios. Los cálculos recientes de la Organización Mundial de la Salud, estimán una prevalencia actual de 210 millones de personas con EPOC en el mundo, con unos 3 millones de muertes relacionadas con la enfermedad durante el año 2005 y vaticinándose que en el 2030 será la cuarta causa de muerte a nivel mundial (27). No obstante, su impacto en términos de mortalidad, en UCI y hospitalaria, es significativamente menor que en el caso de la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica (28,29).

## I.2. VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA

### I.2.1. Recuerdo histórico

El primer dispositivo de VNI como fundamento teórico fue descrito por John Dalziel en el año 1838. Sin embargo, no será hasta la primera mitad del siglo XX, con la utilización de la energía eléctrica, cuando el uso de estos mecanismos goce de la confianza de la comunidad médica. En 1928, Philip Drinker crea el denominado “pulmón de acero” que consiste en un gran cilindro metálico, con un orificio en un extremo para la cabeza del paciente. En el interior de este dispositivo se generan presiones negativas con objeto de ayudar al esfuerzo ventilatorio y/o mitigar la fatiga de los músculos respiratorios. De hecho, éste y otros mecanismos similares fueron la herramienta terapéutica de elección, en cuanto a soporte respiratorio se refiere, de los pacientes aquejados de parálisis o debilidad de los músculos respiratorios. No obstante, la VNI con presión negativa sufrió un duro revés en 1952, durante la gran epidemia de poliomielitis de Copenhague. La utilización de respiradores con presión positiva superaron los resultados de los que proporcionaban presión negativa, fundamentalmente por la mejor protección y aislamiento de la vía aérea junto al mejor manejo de las secreciones respiratorias. Este hecho promovió el uso de la ventilación invasiva con presión positiva, que se vio reforzada durante las primeras décadas de la segunda mitad del siglo XX, de forma paralela al desarrollo de las unidades de cuidados intensivos (UCI), donde llegó a ser una práctica habitual para el manejo de pacientes con fracaso respiratorio agudo. La aplicación no invasiva de presión positiva de manera intermitente, a mediados del siglo pasado, se circunscribió inicialmente a la dispensación de medicación aerosolizada (broncodilatadores). Sin embargo, algunos ensayos como el de Barach y cols. (30) en la década de los 30 del siglo pasado, comienzan a apuntar su posible utilidad terapéutica en entidades clínicas, como el edema agudo de pulmón de origen cardiogénico (EAPc) e incluso como procedimiento de soporte respiratorio. Es a partir de la década de los 80-90 del siglo pasado cuando, tras el auge inicial por la VMI, resurge el interés por la VNI con la introducción exitosa de la misma en el manejo del síndrome de apnea

obstructiva del sueño (SAOS) mediante dispositivos suministradores de presión positiva continua en la vía aérea. Este hecho supuso una verdadera revolución terapéutica puesto que favoreció la apertura del espectro de indicaciones al enfermo respiratorio crónico, así como un impulso considerable para su aplicación en diferentes procesos respiratorios. Por otro lado, el progresivo desarrollo tecnológico, con la aparición de nuevas interfaz respirador-paciente y la introducción de respiradores cada vez más sofisticados, ha contribuido a una franca mejoría en los resultados de la técnica. Estas innovaciones tecnológicas que se ha producido en los últimos años ha repercutido en una aplicación cada vez más selectiva e individualizada de la técnica, en respuesta a los requerimientos puntuales de cada paciente. Todo esto se ha reflejado en el gran interés suscitado en las tres últimas décadas, tanto a nivel académico como clínico, por esta modalidad de soporte ventilatorio. De hecho, puede decirse que quizás existe más evidencia en la literatura científica sobre el uso de la VNI que sobre cualquiera de las otras estrategias de soporte respiratorio (31). Es por ello que son numerosas las revisiones disponibles sobre la aplicación de VNI en el manejo de la insuficiencia respiratoria aguda y crónica agudizada (31-60) siendo, además, el eje central de varias conferencias de consenso (61,62). Fruto de este interés creciente por la VNI son las guías de actuación en el fracaso respiratorio agudo publicadas recientemente por la Canadian Critical Care Society (63).

### **I.2.2. Epidemiología del uso de la VNI en el paciente agudo**

La epidemiología sobre la utilización de la VNI en el paciente agudo ha sido recientemente revisada por Pierson, sumando los resultados obtenidos de encuestas realizadas a médicos o instituciones sobre el uso de VNI, y también analizando los resultados de estudios observacionales (64). En relación con los estudios basados en encuestas, la mayoría realizados en Norteamérica, la disponibilidad de VNI 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 (65). Sin embargo las encuestas en que se basa estos datos fueron publicadas entre 1997 y 2006, y es posible que la disponibilidad de utilización de la VNI haya aumentado en los últimos años. En la encuesta más reciente (66) las patologías más frecuentemente subsidiarias de la terapia ventilatoria no invasiva son el edema agudo de pulmón, la exacerbación aguda de EPOC y el síndrome de obesidad hipoventilación. En los estudios observacionales se evidencia de nuevo una amplia variabilidad en el uso de VNI según la etiología del paciente.

En un estudio reciente se analiza el soporte ventilatorio de los pacientes incluidos en la base de datos utilizada para la creación del índice SAPS3 realizado en 299 UCIs. La utilización, de inicio, de la VNI fue en el 19% de los pacientes con insuficiencia respiratoria, recibiendo presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) en el 69,7% y ventilación con soporte de presión el resto. La indicación más frecuente de terapia no invasiva fue EPOC, aunque únicamente el 17,4% de los EPOC recibieron VNI. La mortalidad en la UCI de los pacientes en VNI fue del 18,4% y la hospitalaria del 27,8% (67). En un estudio irlandés realizado en 25 UCIs durante un periodo de 8 semanas (68), se analizan todos los pacientes ingresados con IRA. Preciso soporte ventilatorio no invasivo el 19% de los pacientes. En la encuesta realizada en UCI españolas durante el año 2005 (69), con una respuesta del 48%, la disponibilidad de VNI en UCI era del 98%. El 80% de los intensivistas respondían que ante un EPOC exacerbado o un edema agudo de pulmón cardiogénico utilizaban VNI.



Finalmente en una encuesta europea realizada a través de Internet, la VNI era más frecuentemente utilizada por neumólogos que por intensivistas/anestesiólogos, se utilizaba fundamentalmente ventiladores específicos de VNI para pacientes crónicos agudizados, mientras que en pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica se utilizaban ventiladores específicos y no específicos de VNI, siendo la interfaz de elección la mascarilla orofacial (70).

Menos estudiado es la disponibilidad y utilización de la VNI en el medio extrahospitalario. En este sentido 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 mediante esta técnica ventilatoria no invasiva eran EPOC y edema agudo de pulmón cardiogénico. En el resto de causas de fracaso respiratorio, la utilización de VNI fue muy variable y frecuentemente no adheriéndose a las recomendaciones vigentes para su utilización (71).

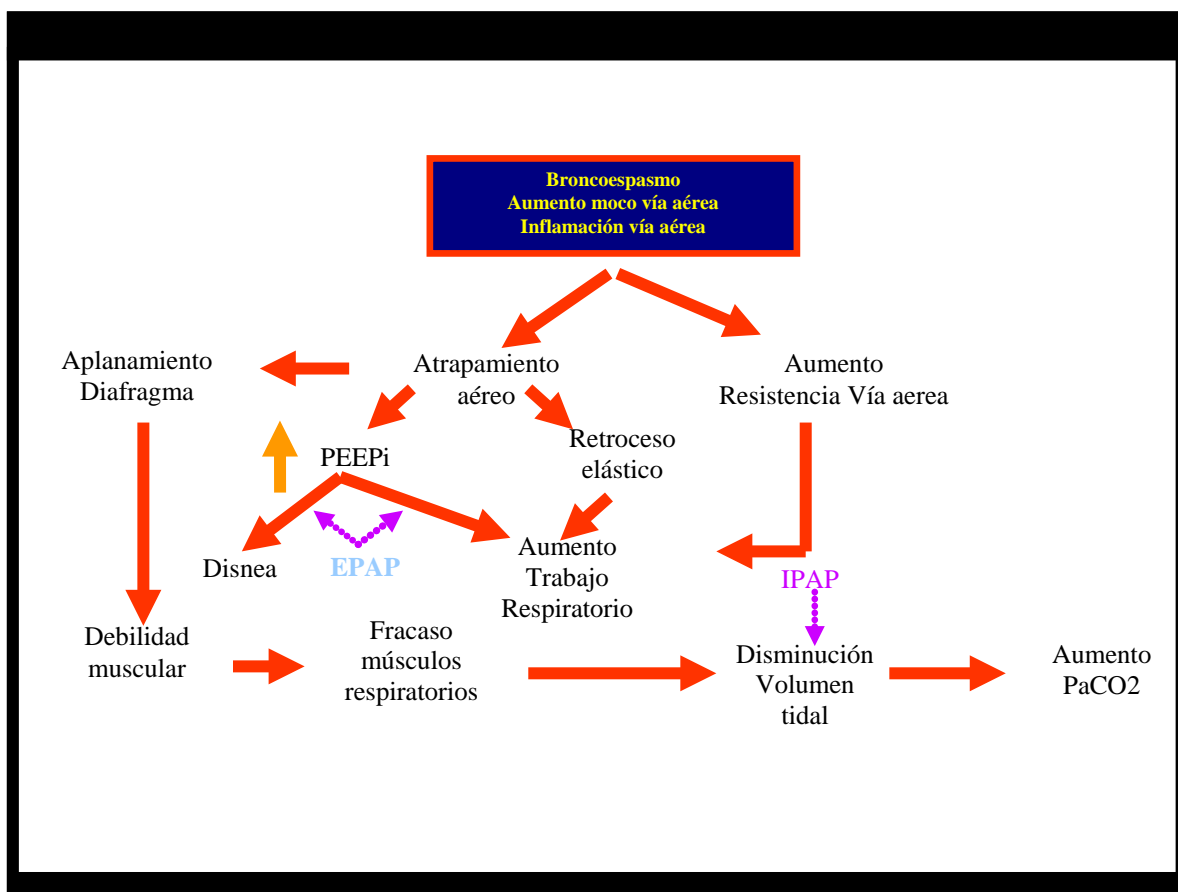
También se pueden extraer datos sobre la epidemiología del paciente con VNI de una reciente auditoría sobre 9.716 pacientes con diagnóstico de EPOC, ingresados en 232 hospitales del Reino Unido durante un periodo de 3 meses durante el año 2008 (72). El tratamiento con VNI era más frecuente en pacientes graves, no solo con acidosis respiratoria sino también en muchos casos con acidosis mixta. Pese a la evidencia actual, hubo casos de pacientes elegibles para esta terapia que no la recibieron y otros la recibieron de forma inapropiada. En muchas ocasiones, la terapia con VNI se utiliza frecuentemente como “techo” de tratamiento incluso en pacientes donde su eficacia no ha sido demostrada.

### **I.2.3. Fundamentos fisiológicos de la VNI en la insuficiencia respiratoria aguda**

Los efectos fisiológicos de la VNI en el trabajo respiratorio, patrón ventilatorio, mecanismos del sistema respiratorio y función hemodinámica han sido objeto de una reciente revisión (73). De forma resumida, los principales efectos de la VNI sobre el sistema cardiorrespiratorio, podemos dividirlos según se trate de un paciente con patología respiratoria crónica o aguda.

En los pacientes 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, antes de una inspiración, producen un nivel elevado de hiperinflación dinámica que provoca una alteración en la geometría de los diafragmas, repercutiendo en su eficacia contráctil y resistencia al esfuerzo. También, 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), pueden producir fatiga muscular que se manifiesta por taquipnea, respiración superficial, hipercápnia y acidosis respiratoria. 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 se eleva la PaCO<sub>2</sub>, incluso con un volumen minuto normal o elevado, los músculos respiratorio no son capaces de generar suficiente ventilación alveolar para eliminar todo el CO<sub>2</sub> generado por el metabolismo celular. La mejoría de esta situación supone optimizar la ventilación alvéolar modificando el patrón respiratorio y disminuyendo el trabajo muscular. En este contexto, la VNI se convierte en una herramienta útil para reducir el trabajo respiratorio y evitar la intubación. La combinación de 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

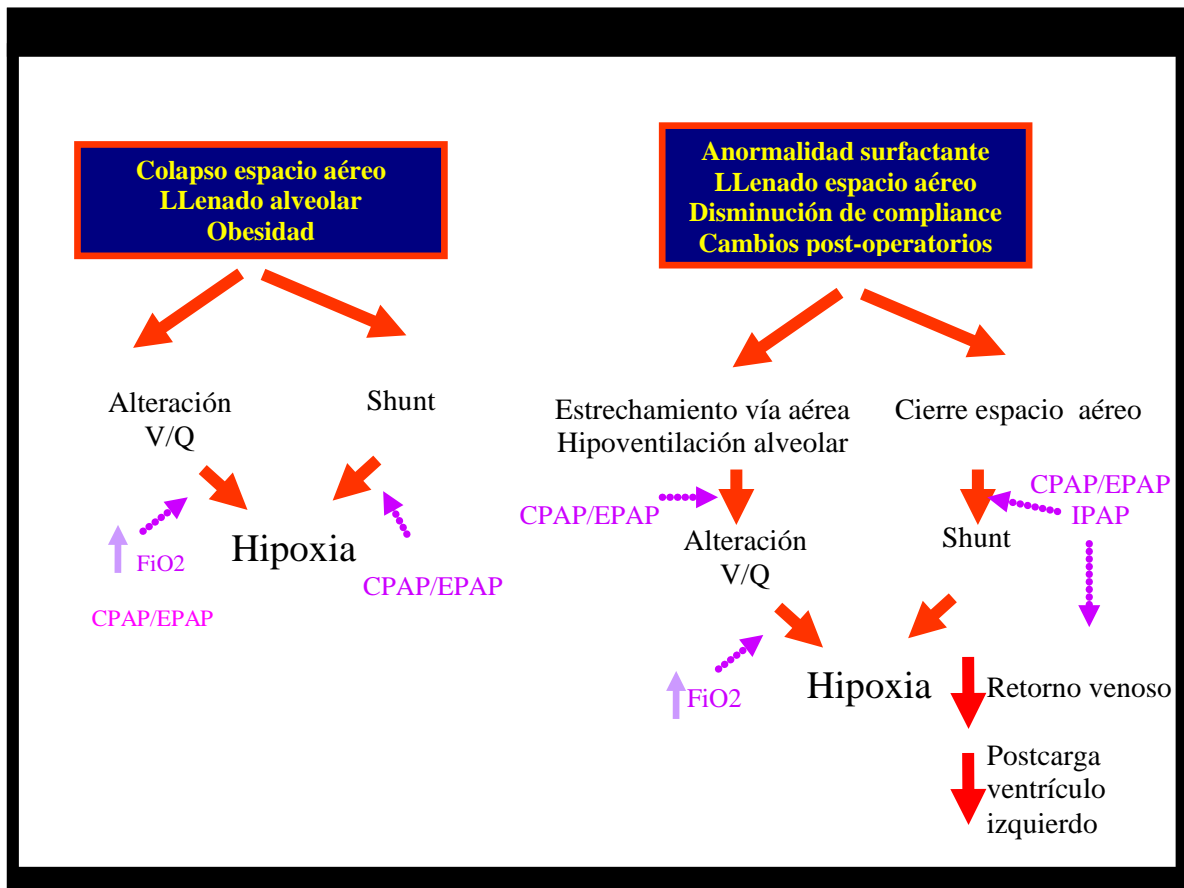
corriente. Cuando se aplica VNI con un nivel adecuado de presión inspiratoria, el volumen corriente aumenta y la frecuencia respiratoria disminuye. Bajo estas condiciones, la PaCO<sub>2</sub> se reduce, normalizándose el pH y produciendo un progresivo descenso de la actividad diafragmática tal como lo demuestran los estudios electromiográficos (74). Debe de tenerse en cuenta que la aplicación de EPAP nunca debe de exceder a la auto-PEEPi debido a que entonces aumentaría la hiperinflación. El mecanismo de acción de la VNI 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 VNI en la fisiopatología de los pacientes con IRC agudizada en EPOC

En el caso de pacientes con IRA hipoxémica, nuestro objetivo es la mejoría del intercambio gaseoso mediante el incremento del nivel de oxigenación tisular, y la disminución del trabajo respiratorio mejorando el patrón de respiración superficial habitual en la insuficiencia respiratoria. En la figura 2 se sintetiza la fisiopatología de los pacientes con IRA y el mecanismo de acción de la VNI en estos pacientes. 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. Un efecto adicional se produce en los pacientes con edema pulmonar, donde la aplicación de presión positiva puede condicionar una disminución del retorno venoso y de la postcarga del ventrículo izquierdo.



(V/Q: ventilación/perfusión;  $F_{iO_2}$ : 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 VNI en la fisiopatología de los pacientes con IRA Hipoxémica

Los efectos beneficiosos de la VNI en los pacientes con fracaso respiratorio agudo son en su mayor parte debidos a la reducción del trabajo de la musculatura respiratoria evitando o mitigando la fatiga de la misma (11,39,75).

Son varios los estudios que han examinado los efectos de la VNI sobre los patrones y el trabajo respiratorio tanto en individuos afectados de patología respiratoria obstructiva como restrictiva (39,74-77). En los pacientes tratados con éxito mediante VNI, es clara la relación entre el descenso de la frecuencia respiratoria a medida que se incrementa el volumen corriente desarrollado (78,79). De igual forma, son numerosos los estudios basados en la aplicación de VNI que han demostrado una rápida mejoría en el intercambio gaseoso tanto en la insuficiencia respiratoria crónica agudizada (78-87) como en el fracaso respiratorio agudo (11,88-94). El aumento de la ventilación que ocurre durante las primeras horas de terapia desempeña, sin lugar a dudas, un papel fundamental en la mejoría del intercambio gaseoso con el correspondiente beneficio sobre el pronóstico del paciente.

Por otra parte, la aplicación de un determinado nivel de presión espiratoria tiene el mismo beneficio potencial que la PEEP aplicada en los pacientes con VMI, con su correspondiente efecto sobre la mejora de la relación V/Q y sobre el shunt desarrollado en los pacientes con lesión pulmonar aguda o con edema agudo de pulmón cardiogénico (95-97), con especial interés sobre estos últimos, que además presenten, de forma conjunta a la hipoxia, elevados niveles de PaCO<sub>2</sub> (98) en los que se ha observado una disminución significativa de la necesidad de intubación endotraqueal ligada a la aplicación de presión positiva sobre la vía aérea (99).

En cuanto a la hemodinámica se refiere, la VNI influye sobre la misma, generalmente, en menor grado que la VMI, probablemente por los menores niveles de presión intratorácica alcanzados. Ambrosino y cols. (76) en un estudio sobre VNI aplicada mediante soporte de presión concluye que esta no induce grandes alteraciones hemodinámicas, salvo cuando se asociaba presión positiva al final de

la espiración. Thorens y cols. (100) investigaron los efectos hemodinámicos y endocrinológicos de la VNI en pacientes con insuficiencia respiratoria restrictiva crónica, la mayor parte de los cuales presentaban edemas periféricos. En este trabajo se objetivó que la normalización de las alteraciones de los gases en sangre arterial se acompañaba de una disminución de la presión arterial sistólica y media, así como, de un aumento de la fracción de eyección del ventrículo derecho sin modificarse el índice cardiaco. Posteriormente se observó una disminución de los edemas periféricos. Para estos autores, la corrección de la hipoxemia y de la hipercápnia junto con los efectos hemodinámicos de la VNI parece ser determinantes en la pérdida del agua corporal total y de la desaparición del edema.

En otro estudio (101) se comparan los efectos hemodinámicos de dos modalidades de VNI, CPAP y ventilación mediante doble nivel de presión (BIPAP), en pacientes con y sin insuficiencia respiratoria aguda. Observaron que con la ventilación con 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 mmHg. También se objetivó que con la VNI en modo BIPAP, la PaO<sub>2</sub> aumentaba y la PaCO<sub>2</sub> disminuía más que con la ventilación en modo CPAP. No obstante, estos efectos están estrechamente subordinados a los niveles de volemia y a la función sistólica ventricular izquierda previa de cada individuo (102).

## **I.2.4. Modalidades y ventiladores para aplicar VNI**

Los diferentes modos ventiladores y ventiladores utilizados para aplicar ventilación no invasiva han sido analizados en varias revisiones, recientemente publicadas (103-105).

### **I.2.4.1. Modos Ventilatorios**

#### **I.2.4.1.1 Presión positiva continua sobre la vía aérea**

La presión positiva continua sobre la vía aérea (CPAP) consiste en una modalidad en la cual se proporciona una presión constante en la vía aérea durante la inspiración y la espiración, generándose así una “apertura neumática” permanente que dificulta el colapso o cierre completo de las unidades alveolares. De esta forma se consigue aumentar la capacidad residual funcional, abriendo los alvéolos colapsados o menos ventilados, para conseguir con ello disminuir los shunts izquierda-derecha intrapulmonares, mejorando la oxigenación. De igual forma, el incremento en la capacidad residual funcional puede mejorar la compliance pulmonar disminuyendo el trabajo respiratorio (106). Además, al disminuir la presión transmural del ventrículo izquierdo, se logra reducir la postcarga e incrementar el gasto cardiaco (107), siendo una modalidad ideal para el tratamiento del edema agudo de pulmón cardiogénico (108). Por otro lado, al compensar el umbral de presión inspiratoria impuesto por la PEEPi, puede jugar un papel en la reducción del trabajo respiratorio en pacientes afectados de EPOC (109).

El rango de presiones que se utiliza habitualmente en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda oscila entre 5 y 15 cmH<sub>2</sub>O. La forma de administración de estas presiones puede realizarse mediante dos mecanismos utilizados en la clínica diaria (110):

1. Dispositivos con válvulas de CPAP a demanda, que precisan de un ventilador que regula 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 conectados a 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. Estos dispositivos son de fácil aplicación, con capacidad para desplazarse con ellos, independientes de la electricidad y más baratos que los ventiladores convencionales o los específicos para VNI. Las desventajas son el mayor nivel de ruido, ausencia de monitorización o alarmas 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. Este dispositivo consiste en un sistema donde se crea una 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. De esta forma y dependiendo del flujo de gas utilizado se produce una presión entre 2,5 y 10 cmH<sub>2</sub>O. El dispositivo consta de 2 puertos, uno para la entrada del gas utilizado y otro para controlar la presión alcanzada mediante un manómetro o monitorización de CO<sub>2</sub>. Debido a su sencillez, su bajo peso y pequeño tamaño, este dispositivo es fácilmente transportable y se ha usado frecuentemente en el medio hospitalario para utilización inmediata y transporte de pacientes con edema agudo de pulmón (111). Una modificación de este dispositivo, la conocida como super-Boussignac, se ha logrado mediante la colocación de una pieza en T, con un balón reservorio conectado a una fuente externa de oxígeno, entre la mascarilla y la válvula (112).



#### **I.2.4.1.2 Ventilación no invasiva con soporte de presión**

La ventilación con soporte de presión es un modo ventilatorio limitado por presión, iniciado por el paciente y que asume por tanto que el paciente es capaz de realizar un esfuerzo inspiratorio (113). En este modo, los tiempos inspiratorio y espiratorio son controlados por el paciente mientras el ventilador aporta un ajuste de presión. Este mecanismo, junto al esfuerzo y mecánica respiratoria del paciente, determinan un flujo y un volumen corriente inspiratorio. El esfuerzo inspiratorio es detectado por el sensor de flujo o presión del ventilador que pueden disponer de un nivel de sensibilidad regulable. En general, se puede afirmar que los 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 debe optimizarse de acuerdo con las necesidades del paciente, teniendo en cuenta que un trigger demasiado sensible puede causar un autodisparo del ventilador (ventilación no iniciado por el esfuerzo del paciente), mientras que un trigger poco sensible puede incrementar el trabajo respiratorio. La ventilación con soporte de presión es, generalmente, ciclada por flujo, lo que significa que el inicio de la espiración (trigger espiratorio) es determinado por un descenso en el flujo inspiratorio, y cuando este cae más allá de un umbral determinado por el ventilador, se produce la espiración.

Una modalidad derivada de la presión de soporte, muy utilizado en la práctica diaria, es el modo BiPAP o de aplicación mediante dos niveles de presión positiva en la vía aérea. Al ser un sistema binivelado permite que se puedan ajustar los límites de presión por separado, tanto en el tramo inspiratorio como en el espiratorio. La diferencia entre la presión inspiratoria (IPAP) y la espiratoria (EPAP), genera un gradiente o rampa barométrica 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. Mientras el paciente presente una adecuada situación neurológica y no reciba medicación sedante, controla en todo momento la frecuencia respiratoria y la duración de la

inspiración. Se debe de 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. Aunque no es infrecuente el empleo de ventiladores estándar de UCI para la aplicación de esta modalidad de VNI, el uso de ventiladores específicos de uso hospitalario, así como aquellos dispositivos portátiles para la aplicación domiciliaria, se ha visto incrementado en los últimos años desbancando a los ventiladores convencionales a un empleo minoritario. Esto ha sido motivado, por los avances tecnológicos que han dotado a los últimos modelos de una mejor 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. El inconveniente que presentan es que al tener un sistema de tubuladura única para la inspiración y espiración se favorece el “rebreathing” o “re-inhalación” de CO<sub>2</sub>. Este inconveniente se ha podido evitar, al menos en parte, administrando de entrada un nivel de EPAP de al menos 6 cmH<sub>2</sub>O o bien mediante unas válvulas anti-rebreathing que permiten la eliminación de CO<sub>2</sub> sin aumentar las fugas del sistema (113). Aparte de su aplicabilidad hospitalaria en el paciente agudo y crónico, por su manejabilidad, utilidad y bajo coste, los ventiladores con dos niveles de presión son ideales para su uso domiciliario en pacientes con fallo respiratorio crónico, que requieren asistencia ventilatoria.

#### **I.2.4.1.3 Ventilación no invasiva limitada por volumen**

La mayoría de los ventiladores utilizados en UCI (tanto los convencionales de VMI como los específicos para VNI) ofrecen la posibilidad de ventilar mediante presión controlada (mediante la fijación de una presión en el ventilador que debe de alcanzarse en la vía aérea del paciente), como bajo volumen controlado (mediante la fijación de un nivel de volumen en el ventilador que debe de administrarse al paciente). Una diferencia importante con respecto a la ventilación invasiva, es la utilización de volumen corriente más elevado (8-12 ml/kg) con objeto de compensar las previsibles fugas aéreas (113). Habitualmente los ventiladores con

volumen-control, son utilizados en aquellos individuos que necesitan asistencia respiratoria continua, y presentan graves deformidades de la caja torácica u obesidad, gracias a su capacidad para generar presiones más elevadas para conseguir los volúmenes corrientes necesarios en este tipo de individuos. Su aplicación se centra principalmente bajo la modalidad conocida como “ventilación mandatoria asistida controlada”, en la que el paciente genera un esfuerzo respiratorio, y de acuerdo a la sensibilidad preestablecida en el ventilador, ese esfuerzo es analizado, recibiendo un determinado apoyo volumétrico. Esta modalidad es utilizada fundamentalmente en aquellos enfermos con necesidades crónicas de ventilación continua.

#### **1.2.4.1.4 Ventilación no invasiva por presión negativa**

Lejos del auge experimentado a mediados del siglo pasado, la utilización de ventiladores con presión negativa ocupa en la actualidad un lugar mucho menos predominante en la clínica diaria (36). No obstante, el conocimiento de sus características y aplicaciones puede resultar muy útil ya que puede plantearse su aplicación en aquellos pacientes con intolerancia o complicaciones relacionadas con los dispositivos de VNI con presión positiva. Su funcionamiento se basa en la aplicación intermitente de presiones subatmosféricas sobre la pared torácica y abdominal, provocando de esta forma que la presión atmosférica a través de la boca distienda los pulmones durante la inspiración mientras que la espiración sucede de forma pasiva, por el retroceso elástico pulmonar que acontece 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; pero debido a su gran tamaño y peso, su uso se encuentra limitado y a veces contraindicado en aquellos individuos con problemas de claustrofobia (36).
- *La Coraza.* Mecanismo, en principio, menos eficiente que otros dispositivos como el anterior, puesto que aplica presión negativa sólo a una parte de la pared anterior del tórax y del abdomen (114).

Un inconveniente importante de los ventiladores de presión negativa es su capacidad para inducir apneas obstructivas incluso en sujetos normales (115), aunque de forma más frecuente en pacientes con anomalías restrictivas del tórax, en los cuales, a veces se hace necesario el cambio a ventilación con presión positiva para resolver este problema (116). Pese a estos inconvenientes y aunque el uso de esta modalidad de VNI ha quedado relegada a algunos centros especializados, los resultados de diferentes trabajos en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria del paciente con EPOC (117), e incluso en las formas más graves, por ejemplo en el coma hipercápnico (118), han mostrado una frecuencia de evitación de intubación y mortalidad hospitalaria comparables a las obtenidas con VNI con presión positiva. Incluso, se puede utilizar una terapia secuencial con ventilación no invasiva a presión positiva y negativa. Corrado y cols. demuestra en un estudio aleatorizado, que la aplicación secuencial de estas dos modalidades terapéuticas mejora la eficacia de cada una de ella por separado (119)

#### **I.2.4.1.5 Ventilación asistida proporcional**

La necesidad de modos de ventilación que proporcionen un mayor grado de adaptación al patrón respiratorio del paciente ha propiciado el desarrollo de nuevas modalidades de VNI. Uno de estos nuevos modos ventilatorios es la ventilación asistida proporcional (PAV), cuyo objetivo es optimizar la interacción entre paciente-ventilador estableciendo una relación más sincronizada entre

ambos (120). En esta modalidad se realiza una valoración instantánea del flujo inspiratorio del paciente y su integral (volumen) utilizando un neumotacógrafo interno. De esta manera tiene la capacidad de responder rápidamente al esfuerzo inspiratorio del paciente (121) adaptando el soporte ventilatorio a la demanda ventilatoria. Así, cuanto mayor es el esfuerzo del paciente, mayor es el soporte que realiza el ventilador. Ajustando la ganancia en las señales de flujo y volumen, el operador puede seleccionar la proporción de trabajo respiratorio que debe ser asistida. Pese a las esperanzas iniciales de que este modo ventilatorio podría ser mucho más eficaz que otros modos en 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 (122, 123).

#### **I.2.4.1.6 Ventilación asistida ajustada neuronalmente**

La ventilación asistida ajustada neuronalmente (NAVA) es un nuevo modo de ventilación mecánica asistida basado en la utilización de la señal obtenida de actividad eléctrica diafragmática (Edi) para el control del ventilador (124). La Edi representa directamente el impulso ventilatorio central y refleja la duración y la intensidad con que el paciente desea ventilar. Durante la NAVA 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. Por sus características, el modo NAVA ofrece un nuevo 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.

Aunque los estudios realizados hasta la fecha en VNI no son definitivos, algunos apunta a una mejoría de la sincronía ventilador-paciente cuando se compara con ventilación mediante soporte de presión (124,125).

## I.2.4.2 Ventiladores

La elección del ventilador a la hora de tratar a un paciente con insuficiencia respiratoria aguda mediante la modalidad no invasiva puede ser crucial en el éxito de la técnica. Los objetivos durante la VNI pueden ser más fácilmente alcanzados si el clínico conoce de forma conveniente las características (eficiencia del trigger y del sistema de ciclado, velocidad de presurización, compensación de la fuga aérea, reinalación de CO<sub>2</sub>, sistema de aporte de oxígeno y el sistema de monitorización y alarmas) del ventilador a utilizar. Las principales características de los ventiladores utilizados en VNI han sido recientemente objeto de revisión (103-105,126).

### I.2.3.2.1. Clasificación de los ventiladores

Aunque casi todos los ventiladores, al menos teóricamente, pueden ser utilizados para aportar VNI, el éxito de la técnica es más probable si el ventilador es capaz de:

- a) compensar adecuadamente las fugas aéreas;
- b) una adecuada monitorización de las curvas de flujo-presión-volumen;
- c) circuito de doble rama (inspiratoria y espiratoria);
- d) aporte de oxígeno integrado en el ventilador que permita ajustar la fracción inspiratoria de oxígeno; y
- 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 4 categorías:

\* Ventiladores domiciliarios controlados por volumen. Fueron los primeros utilizados para administrar ventilación no invasiva, teniendo como principal defecto una compensación de fugas deficiente. Pese a ello aun pueden jugar un papel en la ventilación domiciliaria de pacientes con enfermedad neuromuscular crónica.

\* Ventiladores con dos niveles de presión. Este tipo de ventilador es capaz de aportar dos niveles de presión: una presión inspiratoria (IPAP) y otra espiratoria (EPAP). Estos ventiladores presentan una adecuada capacidad para compensar las

fugas aéreas a través de la mascarilla. Las desventajas que tenían la primera generación de estos ventiladores (ausencia de monitorización, módulos de alarmas poco desarrollados, necesidad de aporte de oxígeno externo) han sido subsanado con los nuevos modelos disponibles en los últimos años.

\* Ventiladores convencionales.- Son los ventiladores utilizados en las áreas de críticos y quirófano utilizados para aportar ventilación a través de un tubo endotraqueal. La capacidad de compensar fugas es muy variable dependiendo del tipo de ventilador, y en los últimos años muchos modelos han incorporado módulos para ventilación no invasiva.

\* Ventiladores intermedios.- Son modelos de ventiladores que combinan algunas prestaciones de los dos tipos anteriores. Así, disponen de circuitos ventilatorios de doble rama, módulos de alarmas y sistemas de monitorización, aporte de batería interna, disponibilidad de modos ventilatorios volumétrico y presométrico, y posibilidad de ajuste de múltiples parámetros inspiratorios y espiratorios.

#### **1.2.3.2.2. Consideraciones tecnológicas**

A la hora de iniciar una ventilación no invasiva debemos de tener en cuenta algunas consideraciones de interés en relación con el ventilador a utilizar.

\* Aporte de oxígeno. Los ventiladores presométricos (ventilación controlada por presión) de primera generación no tenían módulo de oxígeno, con lo que el aporte del mismo al paciente se debía de realizar mediante la conexión de a una fuente de baja presión. Debido a ello, la fracción inspirada de oxígeno aportada al paciente era difícil de calcular si no se disponía de la tecnología adecuada y podía alterarse por diferentes variables (ajustes del ventilador, patrón respiratorio del paciente, lugar de colocación del aporte de oxígeno al circuito del ventilador, tipo de puerto exhalatorio, fuga aérea). Este tipo de ventilador pueden ser utilizado en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica agudizada donde la necesidad de oxígeno por parte del paciente no sea muy elevada, pero obviamente no deberían de ser utilizados en los 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 dotados de un circuito ventilatorio de rama única. Debido a ello 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 de circuito unico con puerto exhalatorio predisponía a la reinhalacion de  $CO_2$  espirado que podía empeorar el fallo respiratorio del paciente hipercápnico. Para minimizar esta reinhalacion se puede ventilar al paciente con un nivel de EPAP entre 6-8  $cmH_2O$ , pero que, a su vez, puede ocasionar intolerancia con los niveles mas elevados, o bien utilizar otros puertos exhalatorios como son la valvula plateau que gracias a un sistema de diafragma limita la perdida de airea en la inspiración y lo redirige hacia el exterior en la espiración. Tanto esta valvula plateau como otros modelos existentes que actúan como verdaderas válvulas antireihalacion, tienen el inconveniente que pueden incrementar la resistencia al flujo aéreo, y por tanto aumentar el trabajo respiratorio.

\* Trigger inspiratorio y ciclado espiratorio. La optimización de la interaccion entre paciente y ventilador esta íntimamente relacionada con la capacidad del ventilador de detectar el minimo esfuerzo del paciente tan rápido como sea posible, y en finalizar el aporte ventilatorio inmeditamente al inicio de la espiración. De forma ideal, los trigger inspiratorios deben de tener una elevada sensibilidad para responder al esfuerzo del paciente y activar el soporte mecanico. Los ventiladores de doble nivel de presión suelen estar equipados con trigger de flujo con una respuesta más rápida que los ventiladores basados en trigger de presión, precisando menos esfuerzo inspiratorio para iniciar la insuflación, lo que es importante sobre todo en pacientes con EPOC. Sin embargo, el significado clínico de esta diferencia en el trigger no está clara, y podría tener muy poca relevancia clínica. 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, valvula exhalatorias,



fugas). El ciclado del ventilador a espiración durante 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 disponibilidad de tener un ajuste de frecuencia respiratoria mínima de rescate en el ventilador no invasivo, por si el paciente en fallo respiratorio finalmente se agota y presenta bradipnea. Así mismo, es fundamental disponer de esta opción cuando se utiliza medicación sedante en estos pacientes.

\* Compensación de fugas aéreas. Las fugas aéreas durante la VNI se producen de forma universal en todos los pacientes. Lo habitual es que se produzca en la zona de contacto entre la interfaz y la piel del paciente, y aparecen con cualquier interfaz utilizada. Por otro lado, una fijación excesivamente fuerte de la interfaz a la cara del paciente, para eliminar las fugas, debe de evitarse ya que se relaciona claramente con la aparición de ulceraciones cutáneas, mientras que las fugas no excesivas fácilmente pueden compensarse por el ventilador. La compensación de las fugas que realizan los ventiladores presuémicos es mejor que la de los volumétricos (127).

\* Batería. Los pacientes que precisan VNI en el ámbito hospitalario o extrahospitalario precisan ser movilizados durante la aplicación del soporte

ventilatorio. La disponibilidad de ventiladores con baterías internas disminuye el riesgo inherente al suspender el apoyo ventilatorio. Incluso existen modelos de ventilador con baterías externas que garantiza un aporte eléctrico prolongado.

\* Sistema de monitorización y alarmas. A diferencias de las primeras generaciones de ventiladores no invasivo, los actuales modelos disponen de una selección amplia de alarmas para una correcta seguridad del paciente. Así mismo, 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 ninguna evidencia sobre la eficacia de esta monitorización y su relacion 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 a la hora de evitar la intubación endotraqueal y mejoría 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. Mientras el paciente EPOC con exarcebacion no muy grave pueden ventilarse prácticamente con cualquier ventilador, el paciente con fallo hipoxémico precisara un modelo con módulo de oxígeno. Por otro lado, parece lógico asumir la afirmacion que realiza la Sociedad Británica del Torax cuando recomienda la utilización de un único tipo ventilador para la modalidad no invasiva lo que supondría un mejor conocimiento del mismo por parte del personal sanitario (128).

Como resumen, se puede decir que a la hora de aplicar VNI existe disponibles una amplia variedad de ventiladores (convencionales o especificos de ventilación no invasiva) y modos ventilatorios a utilizar. La ventilación controlada por presión es generalmente más adecuada, por su posibilidad de compensar mejor las fugas interfaz-paciente. De igual forma, los modos ventilatorios espontáneos, como el soporte de presión y la PAV, probablemente, conlleven mejor confort que otros

modos controlados. Por otro lado, no existen estudios controlados y bien diseñados que hayan comparado ventiladores específicos de VNI con ventiladores convencionales y cada médico utiliza aquel que mejor conoce y dispone. Debido a todo ello, el clínico, para utilizar de forma conveniente la VNI, debe de conocer de forma muy clara los fines de la técnica, su modo de utilización e indicación, así como, los aspectos relacionados con la seguridad y confort, puntos clave para asegurar su éxito (104).

### **I.2.5. Interfaz ventilador-paciente en VNI**

La diferencia fundamental entre la ventilación mecánica convencional y la VNI con presión positiva radica en que en esta última el gas es liberado a la vía aérea a través de una mascarilla u otra interfaz sin invadir la vía aérea. La función principal de esta interfaz es la de conectar el ventilador con la superficie facial del enfermo 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 VNI precisan de un sistema de fijación, que proporciona la estabilidad necesaria de la interfaz sobre la superficie facial del sujeto, desempeñando un papel importante en el éxito de la técnica, puesto que de su buen manejo depende la adaptación del paciente y el volumen de fugas aéreas producido. Existe en el mercado una amplia variedad de sistemas de fijación, la mayoría de ellos diseñados para cada tipo de interfaz específica. El anclaje de los mismos se realiza como mínimo sobre 2 puntos en la interfaz siendo mayor la estabilidad de la fijación cuanto mayor es el número de anclajes.

Gracias en parte al gran desarrollo tecnológico realizado en el tratamiento del síndrome de apnea del sueño, en la actualidad existen múltiples interfaces diferentes con una amplia variedad de diseños, tamaño y material (figura 3). Esta amplia oferta favorece la individualización de la interfaz a utilizar. Una adecuada selección, en función de la anatomía facial del paciente y del tipo de patología subyacente, es un aspecto de capital importancia para su correcta aplicación clínica. En muchas ocasiones, el fracaso del soporte ventilatorio no invasivo está producido por la intolerancia a la interfaz utilizada (129), habiéndose evidenciado que hasta un 10-15% de los pacientes a los que se aplica VNI se produce un fracaso de la técnica debido a problemas con la interfaz utilizada pese a la optimización de la misma (130). Por todo ello, la elección de la interfaz a utilizar en cada paciente, con el conocimiento de sus ventajas e inconvenientes, se considera un punto esencial en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria mediante VNI.

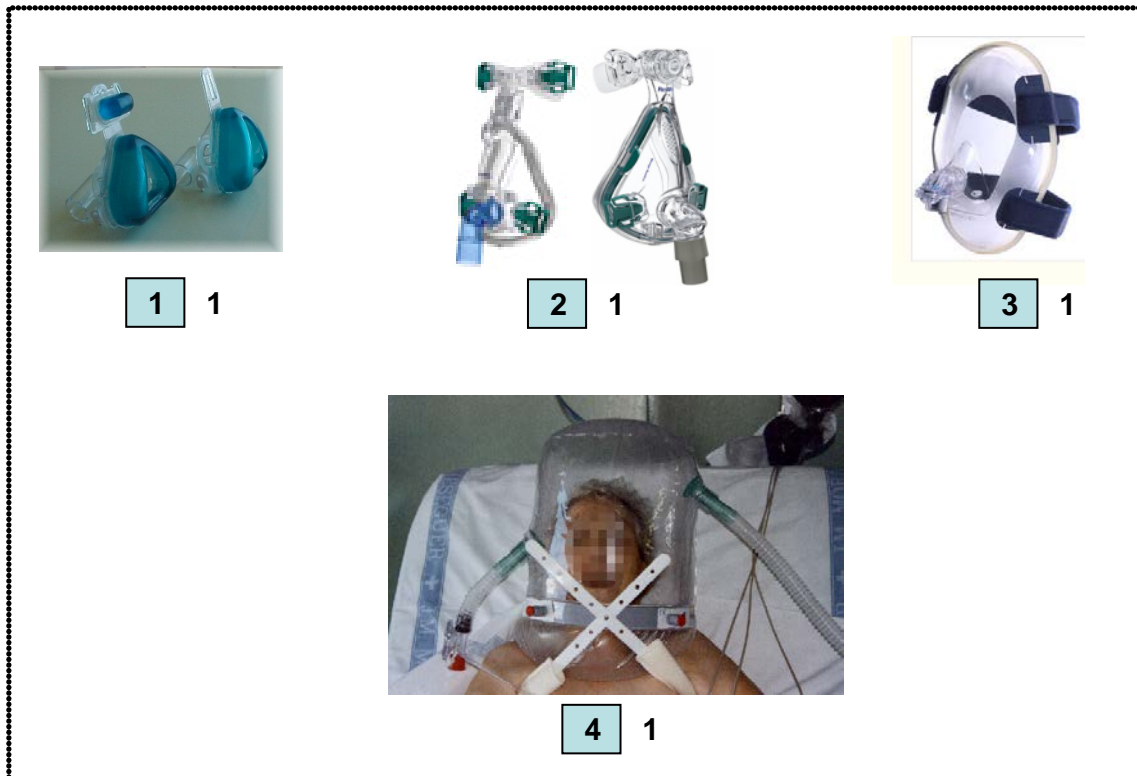


Figura 3. Dispositivos disponibles para VNI en el paciente agudo. 1: Mascarilla nasal; 2: Mascarilla orofacial; 3: Mascarilla total face; 4: Helmet.

Aunque existen múltiples interfaces utilizadas para aplicar VNI, en el ámbito del paciente crítico con IRA las más utilizadas y de preferencia son fundamentalmente tres, la mascarilla nasal, la oronasal y el “helmet”.

#### 1.2.5.1. Mascarillas Nasaes

Ampliamente utilizada para la administración de VNI, tanto en su modalidad CPAP como en BiPAP, especialmente en aquellos casos que requieren de asistencia respiratoria crónica. Consisten en 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 (130). Existen múltiples modelos y tamaños dada su gran demanda, fundamentalmente para el tratamiento de la apnea obstructiva del sueño. La mascarilla nasal estándar ejerce una presión sobre el puente de la nariz para lograr un adecuado sellado aéreo,

causando a menudo irritación de la piel, enrojecimiento, y ocasionalmente ulceraciones.

### **I.2.5.2. Mascarillas Oronasales**

Su superficie de cobertura abarca tanto a la nariz como a la boca. Se emplea principalmente en las situaciones de fracaso respiratorio agudo para optimizar la entrega del O<sub>2</sub>, si se tiene en consideración que este tipo de pacientes respira, fundamentalmente, a través de la boca (130). No obstante, también es correcta su aplicación en procesos crónicos puesto que las progresivas mejoras en el diseño de las mismas, con sellado más confortable, incorporación de sistemas de desanclaje rápidos y válvulas antiasfixia para prevenir el fenómeno de “rebreathing” en caso de fallo del ventilador, han aumentado su aceptación en dichas situaciones. Los inconvenientes de este tipo de mascarilla vienen derivados de su tamaño y extensión, dificultando el habla, la comunicación, la ingesta y la expectoración. También puede producir broncoaspiraciones y reinhalación de CO<sub>2</sub>, además de lesión cutánea por presión en los puntos de contacto con nariz y frente. Buscando evitar estos inconvenientes, surge la mascarilla denominada “total face”, realizada en plástico transparente y que incorpora un suave sello que se ajusta alrededor de todo el perímetro de la cara del paciente, con lo que al repartir la presión sobre una superficie mayor, minimiza 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, éstos son de pequeño tamaño y obviamente son estudios abiertos, expuestos a múltiples sesgos. Los resultados, de todas maneras, no muestran diferencias en cuanto a la mejoría de las variables fisiológicas respiratorias y sí en el confort de los pacientes (131,132). Más recientemente se han publicado varios ensayos controlados evaluando diferentes tipos de interfaz con resultados a veces contradictorios. En un estudio realizado en voluntarios sanos, la máscara “total face” presenta algunas ventajas con respecto a la nasal y facial en cuanto a menor dolor y fugas pero con mayor claustrofobia (133). Sin

embargo, en un ensayo controlado y aleatorizado en pacientes, la máscara total face era más confortable que la facial pero con similar eficacia (134) mientras que en otros estudios la tolerancia fue similar (135,136). En otro ensayo realizado en 14 pacientes se compararon de forma aleatorizada y cruzada 4 dispositivos diferentes (una mascarilla total face, dos modelos diferentes oronasales y una pieza bucal). No se evidenció diferencias en los parámetros fisiológicos respiratorios (137); y finalmente en un ensayo aleatorizado comparando mascarilla facial con nasal se concluye de que la facial debe considerarse como la primera opción para VNI, pero si ésta se prolonga podría cambiarse a nasal con la finalidad de minimizar los efectos secundarios (138).

### **1.2.5.3. 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 (procedimientos endoscópicos entre otros) e incluso nutrir al paciente. Su uso presenta importantes ventajas con respecto al resto de interfaz (139). En primer lugar, por su diseño, presenta unos razonables niveles de confortabilidad a la vez que permite la interacción del paciente con el entorno. En segundo lugar, su sistema de fijación presenta un menor riesgo de producir lesiones cutáneas. En último lugar, a diferencia del resto de interfaz (condicionadas por la fisonomía del enfermo) el casco puede ser aplicado obviando el contorno y las lesiones faciales del paciente, si las hubiera. Sin embargo, la VNI mediante “helmet” presenta mayor nivel de ruido que con otros tipos de interfaces (140) y no es tan efectiva como la mascarilla orofacial para mejorar la hipercapnia en el paciente con EPOC agudizado (141,142). Estos dos inconvenientes pueden minimizarse con la colocación de 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 evitando la utilización de flujos aéreos bajo (por debajo de 30 litros minuto) para disminuir la la reinhalacion de CO<sub>2</sub> que se almacena en el dispositivo. En la actualidad, existen diferentes modelos y tamaños de Helmet, así como diferente sistemas de fijación (143). Los más utilizados en adultos son fáciles de

colocar precisando un sistema de fijación mediante 2 correas que se colocan bajo las axilas. Aunque se ha utilizado esta interfaz para aportar ventilación mediante soporte de presión, la mayoría de autores lo ha utilizado en modo CPAP tanto en las unidades de cuidados intensivos como en otras unidades (hospitalarias y extrahospitalarias). De esta forma, la patología que mas puede verse beneficiada con el uso de este dispositivo seria el edema pulmonar cardiogénico (144,145), insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica desarrollada durante el post-operatorio abdominal (146,147), neumonía adquirida en la comunidad grave (148) o los pacientes hematológicos con complicaciones respiratorias (149).

En resumen, en la actualidad disponemos de multiples sistemas para administrar VNI al paciente con IRA, cada una de ellas con sus ventajas e inconvenientes. Las directrices recientemente publicadas sobre el uso de VNI en el paciente agudo, recomienda el uso de mascarilla orofacial en vez de nasal en el paciente que recibe VNI en modo soporte de presión (grado 2C, recomendación débil y donde nuevos estudios pueden modificar la recomendación), sin embargo no hace recomendaciones sobre el tipo de mascarillas en caso de CPAP ni sobre el uso de mascarilla total face (63).



## **I.2.6 Ventajas y complicaciones de la VNI**

### **I.2.6.1. Ventajas de la VNI**

La aplicación de la VNI ofrece una serie de ventajas respecto a la ventilación invasiva ya que:

- Evita las complicaciones derivadas del proceso de intubación traqueal y de la ventilación mecánica tales como la broncoaspiración, la dificultad para la intubación, las lesiones laringotraqueales, el deterioro hemodinámico, las arritmias y el barotrauma, entre otras.
- Disminuye la incidencia de infección nosocomial al no interferir con los mecanismos de defensa de la vía aérea, de tal forma que reduce la presencia de infecciones en la vía aérea superior y la incidencia de neumonía nosocomial asociada a la ventilación mecánica. Este efecto beneficioso se ha demostrado, tanto en estudios observacionales, como en ensayos controlados y aleatorizados (10).
- Evita las complicaciones propias de la extubación como la ronquera, 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 puesto que éste puede hablar o comer y, además, evita la necesidad de sedación profunda, mejorando el discomfort asociado a la intubación.
- Supone, por lo general, una alternativa más eficiente que la intubación endotraqueal puesto que reduce tanto la estancia hospitalaria como los costes derivados de la misma (150).

### **I.2.6.2. Complicaciones de la Ventilación No Invasiva**

Las complicaciones relacionadas con la VNI, aunque generalmente son menos graves que las producidas durante la ventilación invasiva, no por ello dejan de ser importantes, ya que algunas de ellas pueden estar claramente relacionadas con el

fracaso del soporte ventilatorio (129). Desde las primeras revisiones sobre VNI, las complicaciones relacionadas con la técnica han sido objeto de análisis (151), y su revisión ha sido abordada en un excelente revisión “narrativa” por Peter Gay (152) y en una reciente revisión sistemática de ensayos aleatorizados (153). El porcentaje de pacientes con complicaciones relacionadas con la VNI es muy variable, entre el 10% y el 50% de los pacientes van a desarrollar alguna complicación, incluyendo las desarrolladas al fracasar la VNI y precisar intubación endotraqueal (11). Casi siempre están asociadas con la interfaz y con la presión o flujo del aire administrado. Entre las complicaciones destacan:

- **Necrosis de la piel del puente nasal.** Esta complicación aparece en el 10% de los pacientes. La necrosis es la fase final de la lesión cutánea y suele ir precedida por una primera fase de enrojecimiento, que si no mejora puede llevar a la ulceración y necrosis. Se origina por la presión mantenida de la mascarilla sobre esa región anatómica, relacionada con la tensión aplicada necesaria para minimizar las pérdidas aéreas. Se debe prevenir o tratar mediante la colocación de un apósito hidrocoloide entre la piel y la mascarilla, cambiando el tipo de mascarilla o alternar entre dos tipos de mascarilla con puntos de presión diferentes.
- **Distensión gástrica:** La tendencia a la distensión gástrica suele deberse a la utilización de presiones elevadas o por deglución de aire. La padecen entre el 30% y el 50% de los pacientes, pero rara vez es intolerable. En general, no suele ser grave, aunque si la distensión es muy marcada se aconseja reducir la presión del ventilador e incluso colocar una sonda nasogástrica.
- **Irritación ocular, conjuntivitis:** Se debe generalmente a una fuga aérea por los bordes superiores de la mascarilla que impacta sobre la conjuntiva del ojo y la irrita. Se ha informado que la padecen entre el 15-30% de los pacientes. Para su tratamiento se aconseja colirios y cambiar a una mascarilla cuyo tamaño se ajuste de forma adecuada al paciente.
- **Molestias nasales, senos paranasales u orofaríngeas:** La sequedad de las mucosas nasales u orofaríngeas es muy frecuente en los pacientes con VNI, pudiendo afectar hasta al 75% de los pacientes cuando ésta se prolonga durante varios días, si se utiliza altos flujos ventilatorios y si la respiración se realiza,

fundamentalmente, por la boca. La consecuencia es la formación de secreciones más espesas, que junto a la sequedad de la vía aérea, produce un aumento del trabajo respiratorio. A veces, aparece dolor o sensación de presión sobre los senos paranasales, nariz u oído, que suele controlarse al reducir el nivel de presión. Si lo que aparece es sequedad de la mucosa nasal u oral, es aconsejable añadir un dispositivo de humidificación activo a los circuitos del sistema de VNI, aunque la evidencia para su uso es aun escasa (154).

- **Vómitos y aspiración de contenido gástrico:** Aunque poco frecuente (menos del 5% de los casos) es de las complicaciones más importantes y graves, y que tradicionalmente se ha relacionado con los pacientes ventilados con bajo nivel de conciencia. La importancia de esta complicación radica en que, generalmente, su presencia implica el fracaso de la VNI e indica la intubación del paciente. En una serie prospectiva reciente de 458 episodios de VNI únicamente en dos casos fracasó la VNI por vómitos (155).
- **Inestabilidad hemodinámica:** Se ha descrito una disminución significativa de, aproximadamente, un 15% del gasto cardiaco que en algunos pacientes puede provocar alteraciones hemodinámicas que, de algún modo, condiciona o pueden 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 cmH<sub>2</sub>O o utilizar válvulas antirebreathing
- **Intolerancia, claustrofobia:** Molestia o discomfort, debido a la mascarilla, arnés o secundaria al flujo de aire o a la presión. Es muy frecuente durante la VNI, pudiendo afectar hasta a la mitad de los pacientes. El problema derivado de estas molestias es la incomodidad del paciente ante los elementos de la VNI que pueden estar favorecido por cierto grado de agitación o nerviosismo que a veces presenta el paciente con insuficiencia respiratoria. La gran mayoría de pacientes no precisan tratamiento sino, más bien, la explicación y el apoyo por parte del personal sanitario que le atiende o el reajuste de mascarilla y/o parámetros ventilatorios. Aunque con estas medidas suelen mejorar las molestias, 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 VNI.

Otro problema añadido que puede tener repercusión en la presencia de intolerancia es la aparición de delirio (156), pudiendo afectar hasta un 37% de los pacientes bajo VNI y contribuir al fracaso de la terapia.

- **Problemas de sincronización respirador-paciente:** Se define la asincronía paciente-respirador como una condición en la que existe una falta o ausencia de acoplamiento entre los mecanismos neurales del paciente y las respiraciones mecánicas asistidas (152). Para una correcta sincronización es necesario que el esfuerzo inspiratorio del paciente genere la inmediata asistencia ventilatoria, que la provisión de flujo sea la adecuada a la demanda del enfermo y que el cese del esfuerzo inspiratorio corte la insuflación. De lo contrario se producirá una desadaptación que puede tener consecuencias deletéreas para la mecánica pulmonar y el intercambio gaseoso, ya que provoca taquipnea, esfuerzos inspiratorios inútiles/ineficaces, hiperinsuflación dinámica y generación de auto-PEEP, todo lo cual conducirá a la fatiga de los músculos respiratorios, hipoventilación alveolar, desaturación y, finalmente, fracaso de la VNI.

Los factores que condicionan esta asincronía se relacionan con el paciente y/o con el ventilador-interfaz (157). 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. Referentes al ventilador-interfaz, los factores a tener en cuenta son 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 bien solos o asociados entre ellos. En la sincronía paciente-ventilador, no todos los equipos de ventilación se comportan de igual forma. Aunque los ventiladores controlados por presión o volumen aparentemente son igualmente eficaces, la utilización de presión de soporte se asocia a menos efectos secundarios y suele presentar una adecuada sincronía. 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. (157) estudian 60 pacientes con VNI, 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 modalidad no invasiva.

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 (137,158).

- **Otras complicaciones:** Han sido descritas múltiples complicaciones relacionadas con la VNI. Entre éstas destacar casos aislados de neumotórax, traqueomalacia o perforación esofágica (159). Aunque la distensión gástrica por aerofagia es frecuente, habitualmente es poco importante, aunque hay un caso publicado de síndrome compartimental abdominal con aumento de presión intraabdominal durante la VNI (160).
- **Retraso en la intubación endotraqueal en pacientes con fracaso del soporte ventilatorio no invasivo:** Aunque no es considerada una complicación como tal, uno de los puntos más discutidos sobre el uso de VNI es el momento de intubar al paciente cuando la técnica no es efectiva. Parece claro que ante una ausencia de mejoría de la función respiratoria, el paciente debe de intubarse rápidamente, en la primeras horas de inicio del soporte no invasivo (54). Sin embargo, los criterios no están tan claros cuando la situación respiratoria mejora inicialmente y el paciente se mantiene estable respiratoriamente pero precisando VNI. El momento en el cual la VNI debe de ser interrumpida y el paciente intubado suele individualizarse, teniendo en cuenta la gravedad del fallo respiratorio, posibilidad de weaning difícil, riesgo de complicaciones infecciosas relacionadas con intubación,

expectativas del paciente, posibilidad de manejo no invasivo de secreciones respiratorias o la aparición de complicaciones relacionadas con VNI (18). El mantener de forma innecesaria a un paciente con insuficiencia respiratoria, retrasando la intubación puede ser perjudicial. La persistencia de una situación respiratoria comprometida puede abocar al paciente a una situación límite que podría favorecer una disfunción multiorgánica más grave y finalmente la muerte del paciente.

## **I.2.7. Indicaciones y contraindicaciones de la VNI**

### **I.2.7.1 Indicaciones de la VNI**

El marco de actuación del soporte respiratorio con VNI no se circunscribe únicamente al paciente crítico, sino que es 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 el contexto de este trabajo nos vamos a limitar a las indicaciones de la VNI en el marco del paciente crítico con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica o crónica agudizada. El uso óptimo y, por tanto, la mejoría que pueden derivarse de la técnica ventilatoria, dependen de la adecuada selección de los candidatos subsidiarios de beneficiarse de esta terapia y de la experiencia del personal sanitario que la aplica. La progresiva mentalización de la profesión médica en relación a la eficacia de la VNI, tanto en el marco del fracaso respiratorio agudo como en la insuficiencia respiratoria crónica agudizada, se está viendo reflejado en su empleo progresivo y cada vez más frecuente en diversas entidades clínicas. Sin embargo, pese a que la VNI se ha utilizado para casi cualquier causa de insuficiencia respiratoria aguda (161,162), su eficacia se ha constatado de forma fehaciente en el paciente con agudización grave de la EPOC, donde se ha demostrado 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, con alto grado de heterogeneidad en lo que a su diseño se refiere, y con reducidos tamaños muestrales en muchos casos, aportan resultados y conclusiones dispares que obligan a plantear con cautela la aplicación de VNI en estas patologías a la espera de nuevos estudios con mayor potencia clínica y estadística.

No obstante, en la práctica clínica habitual el empleo de VNI se está perfilando como la primera medida de asistencia respiratoria en la mayor parte de los

procesos habituales responsables de fracaso respiratorio, así como en circunstancias mas inusuales (55).

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

#### **I.2.7.1.1. EPOC agudizada**

No todos los pacientes que acuden al hospital con diagnóstico de EPOC exacerbado precisan tratamiento con VNI. En un estudio, aproximadamente el 46% de los EPOC presentan hipercapnia cuando acuden al área de urgencias, pero solo un 20% presentan acidosis respiratoria. Con tratamiento médico un porcentaje elevado de pacientes mejoran rápidamente, de tal forma que solo el 16% de los pacientes que acuden al área de urgencias precisan soporte ventilatorio (163). En otro estudio realizado durante 10 años en un centro italiano, de 1.484 pacientes con insuficiencia respiratoria crónica agudizada de diferente etiología, la mayoría EPOC, el 5,5% de ellos fueron intubados de urgencia, el 70,9% mejoran con terapia medica y 23,6% persistían con acidosis respiratoria pese a tratamiento médico y fueron tratados con VNI (164).

La aplicación de VNI al paciente con EPOC exacerbado, con acidosis respiratoria persistente pese a tratamiento médico, ha sido una de las primeras indicaciones para la técnica ventilatoria no invasiva, con un porcentaje de fracasos (generalmente definido por la necesidad de intubación endotraqueal) muy variable, entre el 7% y el 64% (165,166). El nivel de evidencia para la aplicación de VNI, en estos enfermos, es muy consistente cuando se compara con el tratamiento médico convencional. Son múltiples los estudios bien diseñados (controlados y aleatorizados, algunos multicéntricos) que posteriormente han sido incluidos en varios metaanálisis (167-169) que han demostrado que la aplicación de VNI 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 VNI en los últimos años, acompañándose de un descenso de la necesidad de intubación y mortalidad hospitalaria de estos pacientes (170).

En las directrices sobre uso de VNI en el paciente agudo (63) la aplicación de VNI 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). En esta revisión, el uso de VNI frente a terapia estándar disminuye de forma significativa el riesgo de intubación (riesgo relativo: 0,39, IC-95% = 0,28-0,54) y mortalidad hospitalaria (riesgo relativo 0,52, IC-95% = 0,36-0,76) con respecto a la terapia estándar.

De todas maneras algunas puntualizaciones pueden realizarse sobre el tratamiento del EPOC con VNI. No todos los pacientes con exacerbación aguda del EPOC se benefician de la terapia ventilatoria no invasiva. En tres ensayos aleatorizados (171-173) en pacientes con exacerbación no grave, con pH dentro de límites normales, la utilización de la VNI no mejora la tasa de intubación endotraqueal ni la mortalidad de los pacientes con respecto a oxígeno terapia convencional. Otro punto de interés, ha sido el análisis de la eficacia de esta técnica en planta convencional en vez de áreas más especializadas. En este sentido, Plant y cols. (174) realiza un ensayo controlado y multicéntrico, aleatorizando 238 pacientes con EPOC y exacerbación ligera- moderada, tratados en planta convencional con VNI u oxígeno terapia 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% ( $p = 0,05$ ). Un análisis de subgrupos reveló que la mejoría en el pronóstico con VNI se consiguió en el grupo de pacientes con  $pH > 7,30$  mientras que el fracaso y mortalidad no difiere 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, los más graves, con acidosis respiratoria severa, deberían de ser manejados en la unidad de cuidados intensivos o en salas de intermedios con un nivel de monitorización y cuidados de enfermería más elevado. Sin embargo, otro ensayo aleatorizado, con diseño doble ciego controlado con placebo (mediante una falsa VNI) realizado en planta en 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 (175).

También es importante la comparación entre pacientes EPOC con exacerbación grave tratados con VNI e invasiva. Se han publicado algunos estudios, dos ensayos aleatorizados y otro casos-control (166,176,177) comparando VNI frente a ventilación convencional invasiva en pacientes con EPOC exacerbado cuando fracasa la terapia médica estándar. Conti y cols. en un estudio aleatorizado (176) compara VNI 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%. Aunque la mortalidad, la duración de la ventilación mecánica y la estancia en UCI no difirieron en los dos grupos, se objetivó a una disminución significativa de sepsis y shock séptico junto a una 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 (177) la aplicación de VNI disminuye el tiempo de soporte ventilatorio, menor estancia y complicaciones, sin afectar a la mortalidad de los pacientes. En el estudio casos control de pacientes con EPOC, pH arterial medio 7,18, con exacerbación aguda o neumonía adquirida en la comunidad (166), la intubación de los pacientes inicialmente tratados con VNI fue del 62%. Los pacientes con VNI presentaron una disminución significativa de las complicaciones, sin repercusión en la mortalidad. Las conclusiones de estos estudios de pacientes afectados de EPOC, con exacerbación grave, sería que la probabilidad de éxito de la terapia no invasiva es mucho menor, y aunque se puede intentar un curso de VNI, ante la no mejoría se debe de actuar sobre el paciente sin retrasar de forma excesiva la intubación.

En los diferentes estudios realizados en pacientes con EPOC se han analizado los factores de riesgo para fracaso de la terapia ventilatoria no invasiva (165). Mediante análisis univariante, y a veces con resultados contradictorios, los factores relacionados con el fracaso de la VNI han sido nivel de gravedad elevado medido mediante índice APACHE II, mayor gravedad en la acidosis respiratoria, menor capacidad vital forzada o volumen espiratorio forzado en 1 segundo, índice de masa corporal disminuido, alteración del estado de conciencia, intolerancia a la VNI, presencia de grandes fugas, y no mejoría de los parámetros respiratorios (pH, PCO<sub>2</sub> arterial y frecuencia respiratoria) durante la terapia. En un estudio

prospectivo de 208 episodios de EPOC agudizado, las variables predictoras de fracaso mediante análisis multivariante fue la severidad de la enfermedad (medida mediante índice APACHE II), el pH arterial a la hora de terapia ventilatoria y el 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 VNI (178). En otro estudio multicentrico italiano de 1033 pacientes ingresados por exacerbación aguda y tratados con VNI, los factores de riesgo para fracaso fue la severidad de la enfermedad (medida mediante 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 (179).

Finalmente no hay que olvidar que pese a la VNI, la tasa de intubación del paciente EPOC con exacerbación aguda persiste siendo elevada. Debido a ello se ha probado la utilización de terapia adyuvante en estos pacientes para mejorar la eficacia del soporte no invasivo. En este sentido, la ventilación del paciente con Heliox (mezcla de oxígeno y helio) en vez de aire-oxígeno presenta la ventaja de ofrecer una menor resistencia de la vía aérea al flujo aéreo. Estudios preliminares en VNI habían demostrado que reducen la disnea, incrementan el tiempo espiratorio, mejora la eliminación de CO<sub>2</sub> y el trabajo respiratorio (180,181). Recientemente se ha publicado un ensayo multicéntrico controlado y aleatorizado donde se compara el uso de 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), ambos resultados no alcanzan la significación estadística. Sin embargo, la estancia hospitalaria sí mostraba diferencias estadísticamente significativas (13 ± 6 frente a 19 ± 12 días). La mortalidad hospitalaria fue del 15% en el grupo intervención y 11% en el grupo control. Aunque el coste de los gases utilizados durante la ventilación es mayor para el grupo helio-oxígeno, el coste final de los paciente era significativamente menor en el grupo intervención. Los autores concluyen que mientras se realizan otros ensayos para dilucidar si existen subgrupos de pacientes a los que la mezcla helio-aire pueda mejorar la incidencia

de intubación y la mortalidad, el hecho de que el uso de esta terapia sea coste efectiva puede indicar su uso en los pacientes EPOC con necesidad de VNI (182).

Pese a estas conclusiones, los autores de las recientes directrices (63) no recomiendan el uso rutinario de heliox junto a VNI 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).

La mejora del pronóstico del paciente con EPOC exacerbado con VNI esta ampliamente aceptado en la actualidad, pese a ello muchos pacientes van a presentar intolerancia o rechazo de la técnica ventilatoria. Algunos esfuerzos van dirigidos para reforzar la actitud de los pacientes con EPOC estable, para cuando se inestabilicen mejoren la adherencia al tratamiento con VNI. En este sentido, la demostracion de ejemplos practicos y visuales de la técnica no invasíva favorece la actitud de los pacientes para acerptar la VNI ante una agudización de su enfermedad (183).

#### **1.2.7.1.2. Edema agudo de pulmon cardiogénico**

Durante los últimos años, se han publicado numerosos estudios controlados y aleatorizados, inicialmente comparando CPAP frente a oxígeno terapia convencional y posteriormente ventilación con doble nivel de presión (BiPAP), en el tratamiento del edema agudo de pulmón cardiogénico para disminuir la morbilidad y mortalidad en estos pacientes. Con respecto a CPAP, BiPAP tiene la capacidad de mejorar el funcionalismo de los musculos respiratorios más eficientemente y revertir o prevenir mejor el fracaso ventilatorio, hipoventilacion alveolar y la hipercapnia.

En principio, todos los estudios apuntaban a que el uso de VNI (BiPAP y CPAP) disminuía claramente la necesidad de intubación pero, pese a ello, no se conseguía demostrar una disminución de la mortalidad hospitalaria. Estos estudios fueron recogidos en múltiples revisiones sistemáticas y metaanálisis (99,184-187) en los que se llegaba a la misma conclusión: el uso de cualquier modo de ventilación no invasíva (CPAP o 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. En adición, otras conclusiones fueron que pese a las ventajas teóricas del uso de doble nivel de presión, no se demuestran diferencias en el pronóstico si se utiliza CPAP ó BiPAP.

Pese a toda la evidencia a favor del uso de terapia ventilatoria no invasiva en el tratamiento del edema pulmonar cardiogénico, la publicación de un reciente ensayo ha puesto en duda la utilidad de esta terapia (188). Se trata de un ensayo controlado, abierto y aleatorizado, en 26 servicios de urgencias del Reino Unido, en el que 1.069 pacientes adultos con EAPc fueron asignados a recibir tratamiento estándar con oxígeno terapia, o VNI (CPAP ó BIPAP). Los pacientes que recibieron VNI tuvieron una mejoría inicial más rápida (en la primera hora) en los desenlaces secundarios de disnea, acidosis, taquicardia e hipercápnia. Sin embargo, no se evidenció diferencias significativas en la necesidad de intubación ni en la mortalidad hospitalaria. No se encontraron, tampoco, diferencias en los resultados en función de la gravedad del edema pulmonar, edad, sexo, presencia de infarto agudo de miocardio o historia previa de insuficiencia cardiaca. Como principal limitación de este ensayo clínico, hay que decir que la eficacia de la VNI puede depender de manera decisiva del contexto en que se aplica (experiencia en la técnica, tipo de respirador y de mascarilla utilizados). Aunque los autores afirman que la mayoría de los centros tenían experiencia previa, que se realizó un programa de entrenamiento en todos los hospitales y que se empleó material parecido, deberían haberse controlado estos factores en el análisis de resultados. Éste estudio, en el que se reclutaron más pacientes que en todos los anteriores juntos, contradice los resultados de metaanálisis previos y no muestra ninguna ventaja relevante de la VNI en el tratamiento del EAPc. El estudio plantea entonces dos grandes interrogantes: ¿no es útil la VNI en el EAPc?, y ¿los metaanálisis de estudios pequeños aportan información veraz? No existe una respuesta clara para ninguna de estas preguntas y únicamente nuevos ensayos bien diseñados nos dará la respuesta en un futuro. Mientras tanto, muchos autores siguen recomendando el uso de VNI en el tratamiento del EAPc (189) y en las directrices sobre el uso de VNI

en el paciente agudo (63) la recomendación para el uso de CPAP/VNI en el paciente con edema agudo de pulmón cardiogénico, que no presente shock o síndrome coronario agudo que requiera revascularización urgente, es 1A .

Tras la publicación de estas directrices, se ha publicado un metaanálisis (190) donde se demuestra que tanto la aplicación de CPAP como VNI mediante soporte de presión, frente a terapia estándar, disminuyen de forma significativa la intubación endotraqueal, pero únicamente CPAP disminuye la mortalidad de los pacientes. Pero, en este metaanálisis, se realiza además una comparación indirecta ajustada, mediante el cual se demuestra que el uso de VNI en modo soporte de presión también disminuye la mortalidad comparada con terapia estándar. Mas reciente aun, ha sido publicada una revisión de la Cochrane Library por Vital y cols. (191) , que sintetiza los resultados de 32 estudios, entre ellos, algunos de los anteriormente citados, con un total de 2.916 pacientes con EAPc, comparando el tratamiento de soporte ventilatorio con VNI con respecto al tratamiento médico convencional. Los hallazgos se resumen en que el uso de la VNI disminuye la mortalidad hospitalaria (RR = 0,66, IC-95% = 0,48-0,89), y la tasa de intubación (RR = 0,52, IC-95% = 0,36-0,75), sin encontrar diferencias en la estancia hospitalaria, aunque sí disminuye la duración de la estancia en UCI en 1 día (-0,89 días, IC 95% = -1,33,-0,45). Tampoco se encuentran diferencias en el aumento de incidencia de infarto agudo de miocardio durante el tratamiento con VNI (RR = 1,24, IC-95% = 0,79-1,95) ni después (RR = 0,70, IC-95% = 0,11-4,26). Se observan pocos efectos adversos con el uso de la VNI comparado con el tratamiento médico. Concluyen que la VNI es eficaz y segura en el tratamiento del EAPc, y que la evidencia en la disminución de la mortalidad se deriva de pequeños estudios, por lo que son necesarios más estudios bien diseñados y con un buen número de pacientes.

Otro punto de interés en relación con el tratamiento del edema agudo de pulmón cardiogénico y el uso de VNI, es la posible asociación de esta última con el incremento de síndrome coronario agudo en los pacientes con edema cardiogénico. En 1997, Mehta y cols. (192) publican un estudio controlado donde

los pacientes con edema cardiogénico se aleatorizan a BiPAP o CPAP. El estudio debe de suspenderse de forma prematura al observar un incremento en la presencia de infarto agudo de miocardio en el grupo BiPAP. Sin embargo, el 71% de los pacientes en el grupo BiPAP presentaban en el momento de la aleatorización dolor torácico frente al 31% en el grupo CPAP, lo que sugiere un posible sesgo de selección de los pacientes. Un segundo ensayo que contribuyó a la relación entre ambos hecho, fue publicado unos años más tarde (193). En 40 pacientes con edema cardiogénico se compara el uso de BiPAP y dinitrato de isosorbide a dosis bajas frente a dinitrato de isosorbide a dosis elevadas. El ensayo hubo de suspenderse en el primer análisis intermedio al evidenciarse una incidencia de infarto agudo de miocardio en las primeras 24 horas de estancia en el hospital del 55% en el grupo con VNI y 10% en el tratamiento médico. El resultado final combinado (muerte, intubación o infarto en las primeras 24 horas) se presentó en el 85% en el grupo VNI y 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 VNI. Rustherholtz y cols. (194) analizan el efecto de la VNI en 26 pacientes con edema agudo de pulmón cardiogénico. El fracaso de la VNI en los pacientes con infarto agudo de miocardio fue del 80% mientras que en los que tenían otra etiología fue de 9,5%. Todos los pacientes con fracaso e infarto murieron finalmente. Sin embargo estos hallazgos iniciales no fueron confirmados en nuevos estudios bien diseñados (195,196) ni en metanálisis (191), concluyendo que la utilización de VNI no es peligrosa y no supone un riesgo en el paciente que presenta edema pulmonar cardiogénico. En un metaanálisis reciente, Agarwad y cols., donde evalúa la terapia no invasiva mediante soporte de presión frente a CPAP en el tratamiento del edema agudo de pulmón cardiogénico, encuentra que la odds ratio para el desarrollo de infarto agudo de miocardio era de 0,8 (intervalo de confianza 95% 0,36 a 1,76) pero que en los estudios donde el soporte de presión se había realizado mediante un protocolo de utilización de presión fija, en vez de ir variando los niveles de presiones a las circunstancias del paciente, era de 5,06 (intervalo confianza al 95% 1,66 a 15,44). Los autores concluyen afirmando que la utilización de VNI mediante soporte de presión es tan segura como la CPAP en el tratamiento de los pacientes

con edema pulmonar cardiogénico si se utiliza protocolos donde los niveles de presiones utilizados varían dependiendo de las características y evolución de los parámetros respiratorios y analíticos (197).

También en esta patología se han analizado los factores de riesgo para fracaso de la VNI y mortalidad hospitalaria (198,199). Entre las variables que en análisis multivariante se relaciona con el fracaso están las complicaciones derivadas de VNI, 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 iniciado el tratamiento, así como la procedencia de planta de hospitalización en vez 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 (199). Otros factores implicados en una peor evolución fueron la presencia de orden de no intubación y el fracaso de la técnica ventilatoria (198).

El edema agudo de pulmón cardiogénico supone una urgencia médica, que puede tratarse mediante soporte no invasivo en el medio hospitalario (en UCI o en Urgencias) y también en el extrahospitalario. En el medio extrahospitalario 2 ensayos controlados y aleatorizados han sido recientemente publicados. En un estudio multicéntrico (200) la aplicación de CPAP mejoraba el pronóstico de los pacientes valorado mediante un resultado compuesto de muerte, presencia de criterios de intubación y criterios clínicos. Sin embargo, otro estudio (201), la CPAP extrahospitalaria no mostró ninguna ventaja con respecto al tratamiento convencional. En el área de urgencias se han realizado múltiples estudios, recogidos en un metaanálisis (186), donde se demuestra reducción de intubación y mortalidad en los pacientes con soporte no invasivo frente a terapia convencional. Posteriormente a este metaanálisis se han publicado algunos trabajos que estudian la aplicación de terapia no invasiva en el área de Urgencias. Ferrari y cols. (202) en un estudio multicéntrico no evidencia ninguna ventaja en el uso de CPAP en pacientes con edema pulmonar cardiogénico tratados en el área de urgencias de 3 hospitales italianos. Nouira y cols. (203) en un ensayo multicéntrico



aleatorizado en 4 unidades de emergencias, compara CPAP frente a soporte de presión en el tratamiento del edema pulmonar cardiogénico. En este estudio aunque existe una tendencia a presentar menos intubaciones y mortalidad en el grupo de VNI con soporte de presión, las diferencias no alcanzaban significación estadística. Sin embargo, la resolución de los síntomas fue significativamente más rápida con VNI que con CPAP. Debido a ello, L'Her (204) en una editorial recomienda el uso de CPAP o VNI 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 VNI mediante soporte de presión si el paciente recibe tratamiento en UCI y CPAP en el área de urgencias.

La síntesis, pese a los resultados a veces contradictorios, de toda esta evidencia ha motivado la inclusión de esta modalidad terapéutica como soporte ventilatorio con diferente grado de recomendación en las diferentes directrices del tratamiento del fallo respiratorio agudo cardiogénico (205).

#### **I.2.7.1.3. Insuficiencia respiratoria hipoxémica**

Tradicionalmente en el paciente con fracaso respiratorio hipoxémico, la aplicación de VNI ha sido considerada como una medida de soporte subóptima y con resultados contradictorios. No obstante, en algunos estudios y en grupos seleccionados de pacientes se han comunicado beneficio clínico. Wysocki y cols. (206) estudia 40 pacientes con IRA, no relacionada con EPOC, a los que aleatoriza a VNI 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 cuando se aleatorizaban presentaban PaCO<sub>2</sub> elevada. Antonelli y cols. en un ensayo aleatorizado (11) compara VNI 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 VNI y una tendencia a disminuir la mortalidad en estos pacientes. Honrubia y cols. en un estudio similar al anterior, aunque incluyendo pacientes con exacerbación de EPOC (207), estudia 64 pacientes con diferentes etiologías de IRA aleatorizados a VNI o ventilación convencional invasiva, encontrando una tendencia a menor mortalidad y complicaciones en pacientes con VNI. Ferrer y cols. (94) en un estudio aleatorizado multicéntrico demuestra que la aplicación de VNI sobre oxigenoterapia convencional disminuye las complicaciones y la mortalidad hospitalaria. Pero no todos los trabajos han presentado resultados beneficiosos. Así, en un ensayo aleatorizado comparando CPAP frente a oxigenoterapia convencional en pacientes con IRA hipoxémica (95), la aplicación de CPAP no mejora la tasa de intubación ni la mortalidad de los pacientes.

Sin embargo al analizar 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 VNI puede ser muy variable en estos pacientes. Ha sido publicado un metaanálisis que sintetiza los resultados de 8 ensayos controlados y aleatorizados sobre el uso de VNI con respecto a terapia estándar en pacientes con IRA hipoxémica, excluyendo a los pacientes con edema agudo de pulmón cardiogénico y exacerbaciones de EPOC (162) cuyas conclusiones eran que el uso de VNI podrían suponer un beneficio en el paciente al disminuir la intubación, reduciendo la estancia y la mortalidad en UCI sin modificar la mortalidad hospitalaria, observándose una amplia variabilidad en los estudios debido a la diferente población estudiada.

Debido a ello, es preferible trabajos donde los pacientes incluidos presenten el mismo diagnóstico. En este sentido, Confalonieri y cols. (208) publican un ensayo controlado y aleatorizado multicéntrico en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, donde la VNI consigue reducir la necesidad de intubación y la estancia en UCI, pero no la mortalidad ni la estancia hospitalaria. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con diagnóstico de EPOC la reducción de mortalidad a los 2 meses alcanza la significación estadística. Unos años más tarde,

Brambilla y cols. (209) analiza la eficacia de CPAP aplicada mediante Helmet frente a oxígeno terapia convencional en 81 pacientes con neumonía adquirida en la comunidad grave. La tasa de pacientes que cumplen criterios para intubarse fue del 15% en el grupo de pacientes tratados con CPAP, y del 63% en el grupo de pacientes tratados con oxígeno terapia convencional ( $p < 0,001$ ), aunque los pacientes que realmente se intuban son menos (2 pacientes en el grupo CPAP y 1 paciente en el grupo control). La mortalidad no difiere de forma significativa, siendo del 5% en los pacientes con CPAP y del 17% en los pacientes con oxígeno terapia convencional.

La utilidad de la VNI, mas allá de los ensayos controlados, en el paciente con neumonía grave es discutida, con un porcentaje de fracasos elevado que puede alcanzar hasta el 75% (210). Esta variabilidad en el éxito de la VNI también ha sido costatada en las series de pacientes con neumonía tratados con VNI durante la epidemia de gripe debida a virus H1N1 (211,212).

También se ha evaluado los factores de riesgo para fracaso de VNI en el paciente con neumonía adquirida en la comunitaria grave (213,214). Los factores de riesgo para fracaso de la VNI son relacionados con los valores de los parámetros fisiológicos (frecuencia cardiaca, bicarbonato serico y  $PaO_2/FiO_2$ ) a la hora de iniciada la VNI), gravedad del paciente y el incremento del infiltrado radiográfico en las primeras 24 horas de evolución.

En la actualidad, las guías de práctica clínica (63), no recomiendan el uso sistemático de la VNI en pacientes con neumonía sin EPOC.

Pocos estudios bien diseñados se han realizado analizando la utilidad y seguridad de VNI en las formas más graves del fallo respiratorio. Sin embargo, un estudio observacional multicéntrico de pacientes con SDRA tratados con VNI muestra que en un porcentaje elevado se puede evitar la intubación endotraqueal (215). Se han publicados varios metaanálisis sobre VNI y SDRA. En uno de ellos, los autores incluyen estudios no controlados y controlados aleatorizados (216). El porcentaje de intubación de los pacientes tratados con VNI está alrededor del 50%. Mas

reciente, Luo publica un nuevo metaanálisis que sintetiza los resultados de 6 ensayos clínicos aleatorizados, incluyendo los pacientes con SDRA que se incluían en ensayos controlados de población 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 VNI (RR = 0,59, IC 95% = 0,44-0,80), sin encontrar diferencias significativas en la mortalidad tanto en UCI (RR = 0,69, IC 95% = 0,45-1,07) como hospitalaria (RR = 0,52, IC 95% = 0,17-1,58). Concluyen que el uso precoz de la VNI puede disminuir la tasa de intubación orotraqueal en pacientes con lesión pulmonar aguda/SDRA, sin encontrar diferencias en la mortalidad (217).

Sin embargo hay que tener en cuenta que el SDRA forma parte del síndrome de disfunción orgánica múltiple, y la asociación con fracaso de otros órganos, sobre todo el hemodinámico, hace que el fracaso de la VNI sea muy frecuente, que en algunos casos llega al 100% de los pacientes (218). Debido a ello, en las actuales directrices sobre uso de VNI, se ha considerado que el soporte ventilatorio no invasivo en el SDRA/lesión pulmonar aguda no está recomendado (63) con un nivel de evidencia 1C (nivel de evidencia fuerte pero nuevos estudios pueden modificar esta recomendación).

Otro grupo de pacientes donde el fracaso respiratorio agudo hipoxémico es frecuente es en los afectados de traumatismos torácicos. 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 (219).

Otro punto de interés es el análisis de los factores relacionados con el fracaso de la VNI en estos pacientes. Pocos estudios han evaluado los factores de riesgo para fracaso de la VNI en la población hipoxémica. Antonelli y cols. en un estudio

multicéntrico (129) analizan 354 pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica de etiología diversa. Mediante análisis multivariante la presencia de SDRA o neumonía, mayor gravedad al inicio de la VNI y una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> igual o menor a 146 a la hora de iniciada la VNI, fueron los predictores independientes de fracaso.

Dentro de la aplicación de la VNI en paciente con IRA hipoxémica ha habido controversia sobre el uso de la misma en las pandemias infecciosas de los últimos años. Aunque una de las primeras indicaciones de VNI, mediante pulmón de acero, fue realizada durante la epidemia de poliomielitis del siglo XX, posteriormente el uso de VNI decayó con el auge de la ventilación a presión positiva. En la actualidad, el uso de VNI en los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda en el marco de una pandemia por infección vírica respiratoria es objeto de discusión y polémica (220). La posibilidad de contaminación del personal sanitario debido a los aerosoles infectados expulsados a través de los ventiladores hace que algunos organismos contraindiquen el uso de VNI en casos de pandemias (221). En el caso de Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) inicialmente se observó diseminación de la enfermedad entre sanitarios cuando los pacientes recibieron VNI, aunque posteriormente se observó que la posibilidad de infección en el personal sanitario era mayor con ventilación invasiva que con no invasiva (222), y lo que había que hacer era dotar a los sanitarios que se encargaban de esos pacientes de las medidas de protección adecuadas. Similar polémica se ha producido durante la más reciente pandemia debida al virus de la gripe H1N1. Las directrices iniciales del plan de contingencia de la Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias fue la no recomendación del uso de VNI en pacientes con fallo respiratorio salvo en casos aislados. Aproximadamente un 30% de estos pacientes muy graves fueron manejados inicialmente con VNI, observándose un alto porcentaje de fracaso (75%) (223). La mortalidad entre los pacientes en los que fracasó la VNI 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 VNI (211), donde este tipo de soporte ventilatorio se realizó en el 25,8% de los pacientes con un fracaso del

60%. Aunque la VNI no pueda ser considerada una técnica de elección para ventilar a los pacientes con esta entidad y fracaso respiratorio agudo grave, sí es posible su utilización en centros con gran experiencia en la técnica.

Algunas consideraciones deben de hacerse sobre el uso de VNI en el paciente con IRA hipoxémica “de novo” en contraposición del paciente con insuficiencia respiratoria crónica agudizada. En una amplia serie prospectiva de pacientes en ventilación mecánica reclutadas en 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 (224). Aunque sin una explicación definitiva se hipotetiza sobre si el uso inadecuado en paciente en el que no esta indicada o bien la prolongación excesiva de VNI en paciente que no mejora de forma significativa puede suponer un riesgo para un desenlace funesto.

#### **I.2.7.1.4. Fracaso respiratorio en el paciente inmunodeprimido**

El aumento de las complicaciones infecciosas relacionadas con el empleo de la VMI es el principal factor determinante para considerar el uso de VNI en los pacientes con inmunosupresión. 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 son los que presentan mayor riesgo. Los pacientes que sufren cualquier forma de cáncer son especialmente 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 VNI 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 inmunodepresión. En la infección por VIH, la aplicación de VNI en pacientes con neumonía por *Pneumocystis jirovecii* evita la intubación en

alrededor del 70% de los pacientes (225,226). También se ha evaluado la efectividad de VNI en el paciente VIH + y VIH- y neumonía por *Peumocystis jirovecii*. La frecuencia de fracasos de VNI fue mayor en los pacientes con VIH- que VIH+, 71 y 13% respectivamente (227).

En otros tipos de pacientes con inmunodepresión, se han publicado dos ensayos controlados y aleatorizados que exploran la eficacia de la VNI frente a terapia convencional. En el primero, en el que se analizan 40 pacientes con trasplante de órgano sólido, la VNI disminuye la necesidad de la intubación endotraqueal con respecto a oxígeno terapia 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 muestra una tendencia, no significativa, a disminuir la mortalidad hospitalaria (35% frente a 55%) (228). Por su parte, Hilbert y cols. (229) aleatorizan a 52 pacientes con diferentes tipos de inmunodepresión que presentan insuficiencia respiratoria aguda de diferentes etiologías. La aplicación de la VNI, 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, el grupo de pacientes que más se beneficia de la VNI son aquellos con cáncer hematológico y neutropenia.

Debido a estos 2 estudios aleatorizados, las directrices actuales (63) otorgan grado de recomendación 2B para el uso de VNI en el paciente inmunodeprimido e insuficiencia respiratoria aguda (recomendación débil y posibilidad de que nuevos estudios modifiquen esta recomendación)

Quizá, la polémica sobre el uso de VNI sigue persistiendo en el paciente con cáncer. Durante años, los pacientes afectos de cáncer de órgano sólido o hematológico se consideraban no candidatos a ingreso en UCI fundamentalmente al no considerarse la utilidad de la intubación endotraqueal y ventilación mecánica por la elevada mortalidad que presentaban estos pacientes. Sin embargo, en los últimos años se ha ido produciendo un cambio de mentalidad de los médicos encargados de estos pacientes al constatar un incremento de supervivencia de los pacientes incluso cuando se aplica ventilación invasiva. Mas allá de los ensayos controlados y aleatorizados, múltiples series de casos no controlados han sido

publicados sobre el uso de VNI en el paciente con cáncer, sintetizados en un excelente revisión (230). En los estudios observacionales que incluyen series de casos con pacientes con cáncer, la proporción de pacientes tratados con VNI varía entre el 4% y el 39%, evitándose la intubación entre un tercio y la mitad de ellos. Sin embargo, los resultados de los estudios muestran resultados controvertidos. En un estudio reciente retrospectivo de una cohorte de 137 pacientes hematológicos ingresados en UCI por insuficiencia respiratoria aguda dentro de las primeras 24 horas de estancia en UCI, 24 reciben VNI, 67 intubación y ventilación invasiva y 46 oxígeno terapia simple. La mortalidad hospitalaria de los 3 grupos fue 75%, 80%, y 47% respectivamente. La elevada mortalidad en los pacientes con VNI 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 (231). Gristina (232) en un estudio prospectivo multicentrico italiano estudia a 1.302 pacientes con hemopatía maligna. La VNI se aplica en el 21% de los pacientes. La aplicación de VNI condiciona una mortalidad hospitalaria mas baja 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 de inicio. Derivado de estos trabajos, algunos autores (233) han recomendado que en un paciente con cáncer e IRA hipoxémica se realice un intento con VNI siempre que no existen contraindicaciones para su uso y no presenta un alto riesgo para fracaso (necesidad de vasopresores, fallo multiorgánico, afectación de la via aérea por la neoplasia, SDRA, etiología desconocida de la IRA).

Otro punto de interés en los pacientes inmunodeprimidos es determinar el momento ideal para iniciar el soporte no invasivo. El paciente inmunodeprimido grave es un paciente especial, donde la instauración de VNI debería de aplicarse de forma precoz en el marco del fracaso respiratorio. Adda y cols. (234) encuentra en su serie de 99 pacientes con hemopatía maligna que uno de los predictores de fracaso de la VNI es el retraso en instaurarla. En este sentido, Squadrone y cols. (235) aleatoriza a 40 pacientes con hemopatía maligna con un frecuencia respiratoria > 25 y una SpO<sub>2</sub> < 90% con aire ambiente. La utilización de CPAP frente a oxígeno terapia convencional, 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 Wencke y cols. (236) en pacientes que presentan insuficiencia respiratoria tras trasplante de precursores hematopoyéticos. Los criterios de inclusión son similares a los del estudio de Squadrone. Sin embargo la utilización de CPAP en planta de hematología no logra disminuir la necesidad de ingreso en UCI, ni la intubación endotraqueal ni la mortalidad.

Como en el resto de patologías, también se ha determinado los factores de riesgo relacionados con el fracaso de la VNI. La mayor gravedad de los pacientes al ingreso, la frecuencia respiratoria elevada durante la VNI, el inicio de VNI tardío tras el ingreso en UCI, necesidad de vasopresores o de técnicas conctinuas de reemplazo renal, así como el diagnóstico de SDRA/lesión pulmonar aguda como causa de la IRA (233) son factores predictores de fracaso.

#### **1.2.7.1.5. VNI en el periodo post-extubación**

La aplicación de VNI en el paciente previamente intubado se puede enmarcar en tres contextos diferentes. En primer lugar, en el paciente que tras ser extubados presenta fracaso respiratorio postextubación. En segundo lugar, en la facilitación del “destete” del ventilador en el paciente que no cumple criterios para ser extubado. Por último, se ha utilizado la VNI de forma “profiláctica”, para prevenir el fracaso post-extubación en el paciente que al ser extubado no presenta fracaso respiratorio pero si tiene factores de riesgo para desarrollarlo en las siguientes horas.

En el fracaso respiratorio post-extubación, definido como la aparición de signos de insuficiencia respiratoria dentro de las 48-72 horas tras una extubación programada, los estudios iniciales mostraron resultados prometedores. En un estudio comparando 30 pacientes EPOC con IRA post-extubacion con controles históricos, la VNI demostró mejoría en los parámetros respiratorios y la reintubación (20% frente a 67%) (237) . En otro estudio observacional de 43 pacientes con IRA post-extubacion tras cirugía cardiaca, la aplicación de VNI evita

la reintubación en el 75% de los pacientes que cumplían criterios para intubación (238).

Sin embargo, los resultados de dos ensayos controlados y aleatorizados no apoyan el uso de la VNI en este tipo de fracaso respiratorio. En el primero de ellos (239) se aleatorizan 81 pacientes a recibir oxigenoterapia simple o VNI, encontrándose una frecuencia de intubación similar 69% y 72% respectivamente, y sin diferencias en estancia y mortalidad tanto en UCI como en hospital. El otro estudio, multicéntrico de 221 pacientes (240), tampoco encuentra diferencias en la reintubación (48% en cada grupo). La mortalidad en UCI fue mayor en el grupo de VNI (25%) que en terapia estándar (14%). Sin embargo en este último estudio la proporción de pacientes EPOC era muy baja y sobre todo en los pacientes con terapia estándar se contemplaba la posibilidad de recibir VNI como terapia de rescate cuando el paciente empeoraba. Si los pacientes que recibieron VNI de rescate se hubieran considerado fracaso de tratamiento, el grupo control de terapia estándar hubiera tenido mayor número de reintubaciones que el grupo VNI.

Pese a esta evidencia, en la práctica clínica habitual es frecuente utilizar la VNI 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 VNI mediante soporte presión. El fracaso de CPAP/VNI se produjo en 25,8% y 22,2% respectivamente. La mortalidad en el grupo de intubación inmediata fue 8,8%, 4,2% en el grupo CPAP y en 5,6% en grupo VNI. Las complicaciones infecciosas y la estancia hospitalaria fueron reducidas de forma significativa en los pacientes que no fueron intubados al inicio del fracaso respiratorio (241).

Con todas estas consideraciones, el uso de la VNI en la IRA post-extubación debe de considerarse con precaución y debería de limitarse a los pacientes con mayor probabilidad de tener éxito, como son los pacientes EPOC y con insuficiencia cardíaca. De hecho las directrices actuales (63) sugieren que no se debe de utilizar de forma rutinaria la VNI en este escenario clínico de paciente, con un grado de recomendación 2B.

Recientemente ha sido publicado un metaanálisis por Lin y cols., en 2014 (242), que sintetiza 10 ensayos clínicos aleatorizados, con un total de 1382 pacientes, donde analiza por separado la eficacia de VNI en el tratamiento de la IRA postextubación y el uso de VNI preventiva. En el grupo con IRA post-extubación, el uso de la VNI no disminuye la tasa de reintubación (RR = 1,02, IC-95% = 0,83-1,25), ni la mortalidad en UCI (RR = 1,14, IC-95% = 0,43-3,00) comparado con tratamiento convencional.

La VNI se ha utilizado como una herramienta para facilitar la liberación de la VM invasiva y el tubo endotraqueal. Se trata de un subgrupo de pacientes en los cuales fracasa el destete convencional, y pese a no cumplir criterios clínicos, los pacientes son extubados, para inmediatamente aplicar VNI generalmente en soporte de presión. Múltiples estudios aleatorizados y controlados han evaluado el soporte ventilatorio no invasivo para la facilitación del destete de la VMI. Recientemente ha sido publicado un metaanálisis y revisión de la Cochrane por Burns y cols. (243), que sintetiza los ensayos clínicos aleatorizados y cuasí aleatorizados publicados hasta el momento. Analizan 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 neumonía asociada a ventilación mecánica (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 directrices recientemente publicadas (63) cuando analiza los estudios con población mixta no encuentra disminución de mortalidad con el uso de VNI, y recomienda el uso de VNI en la liberación del ventilador solo para pacientes con EPOC y en centros con amplia experiencia en esta terapia (grado 2B), no recomendándose en pacientes de bajo riesgo (grado de recomendación 2C).

En último lugar, la aplicación de VNI “profiláctica” ha sido evaluada para evitar la reintubación en pacientes de alto riesgo (ancianos, intento previo de weaning fallido, insuficiencia cardíaca congestiva, PaCO<sub>2</sub> elevada tras la extubación, comorbilidades asociadas, estridor tras la extubación, gravedad de la enfermedad y obesidad mórbida), fundamentalmente en pacientes con fracaso respiratorio crónico. La posible utilidad de esta modalidad de terapia vino de la mano de la publicación de 3 ensayos aleatorizados donde se estudia esta opción terapéutica como ayuda preventiva para evitar el fracaso respiratorio en paciente de alto riesgo para desarrollarlo. En el primero de ellos, Nava y cols. (244) aleatoriza a 97 pacientes con riesgo de fracaso respiratorio post-extubación a VNI o tratamiento estándar. La aplicación de VNI consigue reducir la necesidad de intubación y la mortalidad en UCI pero no la hospitalaria. En el siguiente ensayo, Ferrer y cols. (245) evalúa 162 pacientes en riesgo para desarrollar fracaso respiratorio post-extubación demostrando una disminución del fracaso post-extubación y mortalidad en UCI en los pacientes que recibieron VNI, pero la mortalidad a los 90 días no varió en ambos grupos de pacientes. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con hipercápnia en el momento de la extubación, sí se consiguió una reducción de la mortalidad a los 90 días. Debido a ello Ferrer (246) lidera un nuevo ensayo, multicéntrico, donde se incluyen paciente con patología respiratoria crónica y que en la prueba en T antes de la extubación presentan hipercapnia. Se reclutaron 106 pacientes y se aleatorizaron a terapia estándar o VNI durante 24 horas. Se permitía la VNI de rescate en los pacientes con terapia estándar que presentaban empeoramiento respiratorio. La aparición de fracaso respiratorio y la mortalidad a los 90 días fue menor en el grupo VNI.

Lin en su metaanálisis (242), encuentra que la aplicación de VNI no disminuye de forma significativa la tasa de reintubación (RR = 0,75, IC-95% = 0,45-1,15). En el subgrupo de pacientes con extubación programada (849 pacientes), sí se objetivó que el uso de la VNI disminuye la tasa de reintubación (RR = 0,65, IC-95% = 0,46-0,93), la mortalidad en UCI (RR = 0,41, IC-95% = 0,21-0,82) y hospitalaria (RR = 0,59, IC-95% = 0,38-0,93), comparado con tratamiento médico. Tras la publicación de este metaanálisis, han sido publicado otros ensayos aleatorizados que han sido incluidos por Bajaj y cols (247) en otro nuevo metaanálisis incluyendo un total de

1.144 pacientes. Concluyen que el uso de la VNI disminuye la tasa de reintubación respecto a aquellos pacientes tratados con oxigenoterapia convencional (10,8% frente a 17,8%), sobre todo en pacientes EPOC (RR = 0,33; IC 95% = 0,16-0,69) y en pacientes en los que se prevee un alto riesgo de fracaso en la extubación (RR =0,47; IC-95% = 0,32-0,70). En el resto de los pacientes, no hay diferencias significativas en la tasa de reintubación en los dos grupos (RR =0,66; IC-95% = 0,25-1,73). Los autores concluyen que el uso precoz de la VNI puede beneficiar a pacientes con extubación programada, ya que puede disminuir la tasa de reintubación y la mortalidad

#### **1.2.7.1.6. Otras indicaciones**

La VNI 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 exacerbación asmática responden fácilmente al tratamiento mediante medicación broncodilatadora y antiinflamatoria, y solo una minoría de ellos se deterioran hasta el punto de precisar soporte ventilatorio. La evidencia para el uso de VNI es bastante limitada. Existen diferentes series de casos publicadas que evalúan esta técnica en el paciente con ataque agudo asmático. Meduri y cols. en su serie retrospectiva de 17 pacientes con asma agudo grave (pH arterial medio de 7,25) la utilización de VNI evita la intubación en el 88% de los casos (248). Unos años más tarde Fernandez y cols. (249), analiza retrospectivamente los casos de asma atendidos en UCI durante un periodo de 7 años. En este periodo ingresan 58 pacientes de los cuales 22 pacientes son tratados con VNI (66% de los pacientes que cumplían criterios clínicos para iniciar soporte no invasivo). La frecuencia de intubación fue del 11%.

Se han publicado varios ensayos controlados y aleatorizados del uso de VNI en pacientes con ataque agudo de asma. En el primero de ellos Holley y cols.

(250) aleatoriza a 35 pacientes a VNI nasal o tratamiento médico. Los pacientes en el grupo control eran ligeramente más acidóticos (7,32 frente a 7,35). La frecuencia de intubación fue del 5,3% en el grupo VNI y 12,5% en el control, con una disminución no significativa en la estancia hospitalaria. En el segundo estudio, Soroksky y cols. (251) aleatoriza a 30 pacientes (pH medio 7,41 y 7,40 en grupo intervención y control). En este estudio, ningún paciente precisó intubación, pero en el grupo con VNI el funcionalismo respiratorio mejoró más rápidamente y se redujo de forma significativa la necesidad de ingreso hospitalario. En el tercer estudio, Soma y cols. (252) aleatoriza a 44 pacientes en 3 brazos, 16 pacientes en el grupo de VNI denominado de alta presión (IPAP 8 cmH<sub>2</sub>O y EPAP de 6 cmH<sub>2</sub>O), 14 en el grupo de baja presión (IPAP 6 cmH<sub>2</sub>O y EPAP 4 cmH<sub>2</sub>O) y 14 en el grupo de oxigenoterapia simple. De los 30 pacientes con VNI, 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 3 grupos. No precisaron intubación ningún paciente. La aplicación de BIPAP se acompaña de mejoría sintomatológica y en el funcionalismo pulmonar. En el último estudio publicado (253) se estudian 53 pacientes ingresados en UCI por ataque agudo de asma grave, aleatorizándose a VNI con mascarilla oronasal o tratamiento estándar. El grupo tratado con soporte ventilatorio 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 VNI fueron intubados y ninguno en el grupo control, sin embargo, 4 pacientes de este grupo precisaron VNI ante el fracaso de la medicación estándar. Ningún paciente resultó muerto.

Los estudios publicados hasta el momento han sido recogidos en un reciente metaanálisis publicado por Pallin y cols. (254), 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. También observan que no se encuentra ninguna mejoría en la tasa de intubación, mortalidad, duración de la estancia hospitalaria y en UCI.

Si la evidencia para el uso de VNI en el ataque agudo de asma es escasa, tampoco está claro cuando se debe de iniciar el soporte ventilatorio en estos pacientes, ni que nivel de presiones debemos de utilizar. Algunos autores recomiendan evitar el uso de CPAP y utilizar BiPAP, comenzando con nivel de EPAP de 3 cmH<sub>2</sub>O y aumentar hasta 5 cmH<sub>2</sub>O, y un nivel inicial de IPAP de 7 cmH<sub>2</sub>O y elevar, si necesario, hasta 15 cmH<sub>2</sub>O, y recomendándose su uso dependiendo de la experiencia de los médicos que atienden a los paciente (255).

- VNI como método de preoxigenación. Habitualmente, un intento de preoxigenación (ventilación con ambu y mascarilla con oxígeno al 100% durante 3 minutos) es recomendado durante la apnea relacionada con la medicación necesaria para la intubación, para evitar una desaturación arterial. En pacientes sanos, esta maniobra permite mantener la SpO<sub>2</sub> por encima del 90% entre 6 y 8 minutos. Sin embargo, en los pacientes críticos 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 (256). 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> sobre todo en paciente con enfermedad cardiopulmonar (incremento de 22 mmHg en la PaO<sub>2</sub>), y elevando la duración de la preoxigenación a 6 y 8 minutos el incremento en la PaO<sub>2</sub> es únicamente marginal (257).

Debido a la dificultad de mejorar la SpO<sub>2</sub> del paciente crítico con las maniobras de preoxigenación convencional, se ha postulado la VNI como un

método de preoxigenación más efectivo que la ventilación manual con ambú. En este sentido se han realizado varios ensayos controlados y aleatorizados. Baillard y cols. (258) aleatorizan a paciente 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 VNI fue de 89 ± 6% a 98 ± 2%. Durante la intubación 12 pacientes del grupo control presentaron SpO<sub>2</sub> < 80% frente a 2 del grupo VNI. En un segundo ensayo, Delay y cols. (259) aleatoriza a 28 pacientes con obesidad mórbida que van a ser intervenidos de abdomen de forma programada, midiéndose 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 VNI y 50% en el grupo de ventilación espontánea, con un tiempo para alcanzar el máximo ETO<sub>2</sub> más corto en el grupo de intervención. Más recientemente Jaber plantea un estudio multicéntrico, antes y después de aplicar una intervención para disminuir las complicaciones relacionadas con la intubación endotraqueal. Las medidas tomadas antes de la intubación comprendían la presencia de 2 operadores, infusión de salino en ausencia de edema pulmonar cardiogénico, preparación de la sedación y preoxigenación durante 3 minutos con VNI, en caso de insuficiencia respiratoria aguda, mediante soporte de presión entre 5 y 15 cmH<sub>2</sub>O y PEEP de 5 cmH<sub>2</sub>O. Las medidas durante la intervención comprendían secuencia rápida de intubación con maniobra de Sellick y en el periodo post-intubación, confirmación de la colocación correcta del tubo mediante capnografía, noradrenalina si presión arterial diastólica < 35 mmHg, iniciación de la sedación y ventilación "protectora". El grupo control lo formaban 101 pacientes y el grupo intervención 102. La presencia de hipoxemia grave (SpO<sub>2</sub> < 80%) la presentó el 25% y el 10% de los pacientes en el grupo control y VNI respectivamente, y el colapso hemodinámico (presión arterial sistólica < 65 mmHg o < 90 mmHg durante al menos 30 minutos y resistente a sobrecarga de fluidos) el 26% y 15%



respectivamente, sin modificaciones en la estancia y mortalidad en UCI (260).

Las conclusiones de estos trabajos sugieren que la preoxigenación de un paciente crítico debe realizarse mediante la aplicación de soporte de presión en modo no invasivo en vez de las maniobras habituales de ventilación a través de ambu conectado a oxígeno.

- IRA en el paciente post-operado. La utilización de la VNI en el paciente sometido a cirugía tiene su utilidad fundamental en el tratamiento del paciente que desarrolla insuficiencia respiratoria aguda durante el postoperatorio. Además, la VNI puede utilizarse en el paciente postoperatorio de forma profiláctica, para prevenir las complicaciones postoperatorias. Una encuesta telefónica en 60 unidades de Reanimación francesas encuentra que la aplicación de VNI en el postoperatorio se utiliza frecuentemente, en el 69% de los centros la utilizan durante el periodo postoperatorio para tratar el fracaso respiratorio agudo y en 54% de los encuestados para prevenir atelectasias (261).

La aplicación de VNI en el paciente pos-operado ha sido recientemente resumida en 2 revisiones sistemáticas (63,262), diferenciándose los trabajos publicados entre los que intentan prevenir el fracaso respiratorio y los que se realizan en el paciente con IRA postoperatoria.

Prevención de la IRA postoperatoria.- Los estudios realizados con VNI en pacientes de bajo riesgo para desarrollo de fracaso respiratorio son de pequeño tamaño, generalmente solo se centran en cambios en parámetros fisiológicos o no encuentran diferencias en resultados de intubación, estancia o mortalidad hospitalaria (262). La única excepción es un ensayo multicéntrico aleatorizado en 468 pacientes tras cirugía cardíaca (263) donde se compara CPAP durante 6 horas frente a CPAP 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. Tampoco

los ensayos que se han publicado, en pacientes de alto riesgo de desarrollar IRA tras el post-operatorio, han mostrado mejoría significativa ni en la intubación ni en la mortalidad. Debido a ello, las directrices actuales (63) no hacen recomendaciones sobre el uso de la terapia no invasiva en estos pacientes.

Tratamiento de la IRA post-operatoria.- En el tratamiento de la IRA postoperatoria, podemos diferenciar a los pacientes con cirugía torácica, cardíaca y abdominal.

Postoperatorio de cirugía torácica. La resección pulmonar frecuentemente se complica con una disfunción ventilatoria que puede persistir durante días tras la cirugía. La morbimortalidad de este tipo de cirugía persiste elevada relacionándose con el volumen de pulmón resecado, siendo las complicaciones pulmonares post-operatorias la causa principal de la mortalidad, sobre todo las derivadas de la intubación y ventilación mecánica invasiva. La utilización de VNI en estos pacientes tiene como fin evitar de la intubación y las complicaciones derivadas de la misma. En un pequeño ensayo controlado y aleatorizado de pacientes en el postoperatorio inmediato tras resección pulmonar programada, la aplicación de IPAP 10 cmH<sub>2</sub>O y EPAP 5 cmH<sub>2</sub>O mostró mejoría en la PaO<sub>2</sub> y disminución del gradiente alveolo arterial de oxígeno, sin cambios en estos parámetros en los pacientes del grupo control con terapia estándar. La aplicación de soporte ventilatorio no mostró cambios en la hemodinámica, funcionalismo respiratorio, espacio muerto ni en la fuga aérea (264). Unos años más tarde Auriac y cols. (265) llevan a cabo un ensayo controlado donde aleatoriza a 48 pacientes con insuficiencia respiratoria aguda, tras resección pulmonar, a recibir soporte ventilatorio no invasiva mediante mascarilla nasal o terapia convencional. La aplicación de VNI disminuye de forma significativa la necesidad de intubación (20,8% frente a 50%) y la mortalidad a los 120 días (12,5% y 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 tras el postoperatorio de

resección pulmonar tratados con VNI, con un éxito del 85,3% y una mortalidad en UCI del 6,7% (266).

Postoperatorio de cirugía cardíaca. También ha sido evaluada la VNI en el postoperatorio de cirugía cardíaca. En un ensayo aleatorizado en 57 pacientes con fracaso respiratorio agudo en el postoperatorio de cirugía cardíaca, se compararon 3 modalidades de VNI, una mediante la aplicación de soporte ventilatorio mediante ventilador convencional de UCI, otra mediante la aplicación de CPAP mediante ventilador, y la última mediante soporte de presión con ventilador no invasivo. La tasa de intubación no difirió de forma significativa (42%, 42% y 53% respectivamente) [267].

La aplicación de VNI no solo ha sido evaluada en pacientes con fallo respiratorio postoperatorio, sino también en el tratamiento de las atelectasias postoperatorias. Pasquina y cols. aleatorizan a 150 pacientes tras cirugía cardíaca para tratar atelectasias. La aplicación de VNI en modo soporte de presión mejora el índice radiológico de atelectasia con respecto al uso de CPAP (268).

Postoperatorio de cirugía abdominal. Varios trabajos han evaluado el papel de la terapia no invasiva respiratoria en el tratamiento del fracaso respiratorio tras cirugía de abdomen. Squadrone y cols. (146), lleva a cabo un estudio multicéntrico donde se aleatorizan a paciente que tras el postoperatorio de cirugía mayor abdominal presenta insuficiencia respiratoria, recibiendo CPAP u oxigenoterapia estándar. El ensayo se termina prematuramente cuando se habían aleatorizados 209 pacientes, al evidenciarse una diferencia de intubación endotraqueal significativa en ambos grupos (1% frente a 10%, respectivamente) y de las complicaciones infecciosas, sin diferenciarse en la estancia y mortalidad en hospital.

En pacientes con postoperatorio abdominal se ha comparado mediante un estudio casos control la utilización de VNI mediante Helmet comparando con mascarilla convencional. La VNI mediante Helmet en estos pacientes disminuye las complicaciones derivadas con la técnica y la necesidad de intubación endotraqueal (269).

También se ha evaluado los factores de riesgo para fracaso de la VNI en paciente postoperado. En un serie retrospectiva de 72 pacientes, la gravedad inicial y la neumonía nosocomial como causa del fracaso respiratorio fueron los dos únicos factores indentificados (270).

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 VNI tras la resección pulmonar (63).

- Pacientes muy ancianos. Con el incremento de las expectativas de vida actual, la población anciana, mayor de 75 años, con múltiples comorbilidades es muy frecuente. Aunque la mortalidad hospitalaria de estos pacientes es mayor que la de los de menor edad, se ha demostrado que los pacientes más añosos reciben menos terapias invasivas incluso tras ajustar por gravedad de la enfermedad. Estos pacientes cuando presentan fracaso respiratorio pueden beneficiarse de VNI, incluso cuando existe orden de no intubación. De esta forma se ha observado un incremento progresivo del uso de VNI en estos pacientes (271). En un estudio controlado y aleatorizado (272), se comparaba VNI frente a terapia estándar en 82 pacientes (edad media 81 años y 75% con orden de no intubación) con IRCA de diferentes etiologías, con predominio de EPOC. Únicamente el 7,3% de los pacientes con VNI presentan criterios de intubación mientras que los presentaron el 63,4% del grupo estándar. La mortalidad fue también menor en el grupo VNI (2,4% frente a 14,5%). Resultados similares de efectividad de VNI en pacientes con edad avanzada se han obtenido en estudios observacionales (273,274).
- Utilización de la VNI como apoyo a técnicas diagnósticas o terapéuticas invasivas. En pacientes con insuficiencia respiratoria aguda o crónica agudizada es frecuente la necesidad de realizar pruebas invasivas (fibrobroncoscopia, endoscopia digestiva alta, ecografía transesofágica) que

pueden comprometer aun mas el funcionalismo respiratorio e impiden en muchas ocasiones la realización de la prueba. Varios investigadores han evaluado con éxito, el soporte no invasivo para la prevención de complicaciones respiratorias en pacientes de alto riesgo (276,277). Dos ensayos aleatorizados han evaluado la eficacia de aplicar CPAP/VNI con soporte de presión en pacientes de riesgo que van a precisar fibrobroncospia. Ambos ensayos demuestran una mejor oxigenación de los pacientes tanto durante como tras la técnica. Aunque queda pendiente de demostrar 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 (278,279). Estos hallazgos también se han demostrado, en estudios observacionales, en el paciente con necesidad de ecografía transesofagica (280).

Otra utilidad de la VNI es durante el proceso de colocación de gastrostomía en pacientes con enfermedad neuromuscular crónica. En estos pacientes se precisa sedación que puede ocasionar mayor insuficiencia respiratoria. Diferentes series de casos han evaluado la técnica en pacientes con diferentes enfermedades neuromusculares con éxito para colocar diferentes dispositivos con pocos efectos secundarios (57,281,282).

- Síndrome de Hipoventilación-Obesidad. El SHO se define como la presencia de obesidad, índice de masa corporal (IMC) mayor de 30 kilogramos/metros<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>), hipercapnia estando despierto (PaCO<sub>2</sub> > 45 mmHg) y ausencia de otras causas que produzcan hipoventilación (283). Durante el curso crónico de estos pacientes es frecuentes la presentación de agudización de los síntomas respiratorios que motivan, como en el caso del paciente con EPOC, ingreso hospitalario debido a insuficiencia respiratoria que a veces requiere soporte ventilatorio. A diferencia del EPOC, no existen estudios bien diseñados que hayan valorado la eficacia de la VNI en el paciente con SHO con exacerbación aguda, limitándose los datos disponibles a series de casos, muchas veces retrospectivas, con poco número de pacientes (284-287). Pese a ello, es frecuente su uso tanto en el

paciente con agudización del fracaso respiratorio crónico como en el paciente en domicilio en situación estable (288,289). ). De igual forma, el éxito de VNI en SHO varía de unas series a otras. Ciledag y cols. (286) presenta un porcentaje de éxito del 78,5%, Perez del Llano y cols. (290), Kaya y cols. (291 ) y Gursel y cols. (287) del 100%. Sin embargo, en una serie de 9 casos de SHO tratados en una planta convencional sin monitorización respiratoria, el fracaso de la VNI se observó en 4 casos (292). Recientemente se ha publicado un estudio prospectivo observacional (293), sobre 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, y la mortalidad hospitalaria del 18 y 6%, respectivamente. Concluyen los autores que los pacientes con SHO pueden ser tratados eficazmente con VNI, mediante un protocolo similar, a los pacientes EPOC, con un pronóstico mejor que el de los pacientes con EPOC.

- Miscelanea. La VNI se ha utilizado en casi cualquier etiología del fracaso respiratorio agudo o crónico agudizado (55), 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 VNI como medio de evitación de la intubación endotraqueal.

#### **I.2.7.1.7. Pacientes con Orden de No Intubación**

En los pacientes que precisan ingreso hospitalario por IRA, un porcentaje variable de los mismos presentan orden de no intubación (ONI). Pese a ello, a estos pacientes se les podría aplicar la VNI para intentar mejorar la sintomatología y la supervivencia cuando la causa del fallo respiratorio sea reversible. Hace más de una década, Abou-Shala y Meduri (151) afirmaban que los pacientes con orden de

no intubación podían ser un grupo especial para ser candidatos a recibir VNI. Con el envejecimiento progresivo de la población y la presencia de múltiples comorbilidades, la población con ONI es muy frecuente en los hospitales. Al analizar las diferentes series de pacientes con VNI se aprecia una gran diferencia en el establecimiento de la ONI en los países de nuestro entorno europeo, rondando el 27% (179,198,224,294-297), con respecto al ámbito norteamericano, donde el porcentaje de pacientes con ONI se estima en torno al 10% (298-300).

La supervivencia de los pacientes con ONI e insuficiencia respiratoria, tratados con VNI, también muestra una amplia variabilidad según las series y depende, sobre todo, de la población estudiada. La supervivencia hospitalaria en la serie de Levy y cols. (300) es del 42,9%, del 24% en la serie de Fernández y cols. (295) y del 14% en el subgrupo de pacientes con IRA hipoxémica en la serie de Schetino y cols. (299). En el estudio de Bullock y cols (301) con un seguimiento de 5 años, la supervivencia era del 11%. En una reciente revisión, Azoulay y cols. (302) resume 10 estudios publicados de pacientes con ONI y tratados con VNI, mostrando una supervivencia hospitalaria media de alrededor del 50%.

Pese a esta supervivencia, que puede considerarse al menos aceptable en pacientes graves, persiste la polémica sobre la utilización de VNI en pacientes con ONI. En este sentido existen 2 corrientes de opinión. La primera apoya el empleo de VNI como herramienta terapéutica de primera línea en aquellos procesos respiratorios reversibles (229), o como medida para proporcionar confort y cierta autonomía a aquellos enfermos inmersos en la etapa final de sus procesos patológicos (303). En el otro extremo se encuentra la corriente de práctica clínica que alega una prolongación de la agonía del paciente con el empleo de VNI (304).

Sobre la intención del personal sanitario ante un paciente con ONI, se realizó una encuesta postal realizada a médicos y fisioterapeutas respiratorios de 20 hospitales de Norteamérica (canadienses y estadounidenses), con una respuesta en ambos colectivos próxima al 60% (305). De los médicos, el 62% indica alguna vez la VNI 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 contemplarse en este tipo de paciente. En cuanto

al uso de la VNI 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 VNI en pacientes con ONI es mas frecuente en neumólogos que en intensivistas. Así mismo el uso de VNI es mas 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 estudiado, así como de la disponibilidad de ventiladores para poder utilizar la técnica. Es por ello que cuando se plantee la VNI en el paciente con orden de no intubación debe de tenerse en cuenta la opinión del paciente y familiares, así como las posibles ventajas y desventajas de su uso (306).



### **I.2.7.2 Reduccion de la mortalidad con la VNI**

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática y metaanálisis analizando la eficacia de la VNI en el paciente agudo (307). Se incluyen ensayos controlados y aleatorizados publicados entre 1994 y 2013 comparando VNI 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 VNI 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 (generalmente en el periodo postoperatorio o tras la extubación en UCI); y 7 ensayos donde la VNI 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 VNI reduce la mortalidad de forma significativa (12,6% en el grupo VNI y 17,8% en el control, RR =0,74; NNT:19). La mortalidad se reduce tanto cuando la VNI se utiliza de forma terapéutica o preventiva, pero no cuando la VNI se utiliza para facilitar el weaning. Este artículo muestra, además, que la reducción de mortalidad se mantiene pese a los pacientes que en el grupo control son cruzados a grupo VNI, al cumplir criterios de fracaso de terapia convencional. Entre los estudios que analizan la mortalidad hospitalaria (59 ensayos), el uso de VNI también reduce la mortalidad (10,9% frente a 16,9%, RR =0,69; NNT: 17).

En la tabla 1 se resumen los resultados globales, mortalidad en el seguimiento, de los pacientes incluidos en la revisión sistemática y de los diferentes subgrupos etiológicos.

Tabla 1. Resultados clínicos de la revisión sistemática

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

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

### I.2.7.3. Contraindicaciones para VNI

Tradicionalmente se considera desaconsejada la utilización de VNI (36,61) en los pacientes con:

- Situación de parada cardio-respiratoria 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

Salvo la situación de parada cardio-respiratoria 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” puesto que, hasta ahora, no existe evidencia científica que desaconseje taxativamente su aplicación en estas circunstancias (53).

### **I.3. ALTERACIÓN NEUROLÓGICA EN LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA**

El sistema respiratorio y el sistema nervioso central están íntimamente interconectados mediante un delicado balance. Cualquier desorden en este equilibrio puede tener devastadoras consecuencias para un paciente (308). La disfunción respiratoria, ya sea aguda o crónica, puede causar alteración neurológica (309), y los síntomas y signos neurológicos observados en estos pacientes pueden estar causados por hipoxia y/o hipercápnia.

La hipoxia o falta de oxígeno, ocurre diariamente en millones de personas como resultado de un problema cardíaco, pulmonar o hematológico. Los pacientes que viajan en aviones o se exponen a elevadas altitudes están especialmente predispuestos a padecerla. Los efectos de la hipoxia son dependientes de su gravedad, duración y la rapidez en su inicio. Debido a ello, los pacientes con IRC pueden tener diferentes síntomas respecto a los que la presentan de forma aguda.

Los procesos hipoventilatorios pueden producirse por defectos en el sistema de control metabólico respiratorio, o por problemas en el sistema neuromuscular, caja torácica, pulmones o vía aérea. Estos problemas pueden ser crónicos o agudos (4). La retención de anhídrido carbónico, exhalado por los individuos normales, puede causar alteraciones en el estado mental, sin embargo los pacientes que son capaces de mantener una adecuada oxigenación y mostrar únicamente incrementos ligeros en la presión parcial de CO<sub>2</sub> pueden no mostrar síntomas ni signos de disfunción neurológica (310).

#### **I.3.1. Alteración neurológica en la insuficiencia respiratoria aguda**

El descenso en la presión arterial de oxígeno, en un rango entre 40 y 50 mmHg puede causar deterioro de las funciones cognitivas. Generalmente la pérdida de conciencia se produce cuando disminuye por debajo de 30 mmHg. La pérdida de conciencia, también, se produce dentro de los 6-8 segundos tras el cese la circulación cerebral, aunque puede mantenerse algunos segundos si la circulación

de la sangre persiste aún con nivel de oxígeno muy disminuido. La hipoxia grave puede llevar a la pérdida de todos los reflejos del tronco encéfalo, incluyendo la respuesta pupilar, ocular y corneal, ausencia de apertura de ojos, así como una pérdida de respuesta motora (311). Sin embargo, la lesión inducida por hipoxia secundaria a trastorno respiratorio no suele llevar a un daño cerebral muy grave incluso con hipoxia extrema o prolongada (308). En muchos casos la hipoxia produce alteraciones funcionales en las neuronas sin necesariamente producir la muerte celular.

### **I.3.2. Alteración neurológica en la insuficiencia respiratoria crónica**

La hipoventilación alveolar se define como un nivel de PaCO<sub>2</sub> por encima del rango normal de 37 a 43 mmHg, pero es clínicamente relevante cuando se eleva por encima de 50 a 80 mmHg. Los síntomas neurológicos de la insuficiencia respiratoria crónica, que fueron descritos hace décadas (312,313), incluyen cefalea, alteraciones motoras y afectación cognitiva. Se producen anormalidades en el registro electroencefalográfico y en el líquido cefalorraquídeo. La cefalea descrita en la hipoventilación crónica suele ser de localización frontal u occipital, intensa, siendo máxima al despertarse del sueño. La hipoventilación durante el sueño puede exacerbar la hipoxia previa, resultando en mayor retención de CO<sub>2</sub> que puede producir vasodilatación cerebral. La cefalea asociada a este síndrome puede acompañarse de papiledema, temblor y afectación de la conciencia. Junto al papiledema se pueden producir cambios visuales, que pueden progresar a la atrofia óptica y ceguera (314). La cefalea y el papiledema se han relacionado con el incremento de la presión intracraneal secundaria a vasodilatación cerebral. Las alteraciones del movimiento, asociado a insuficiencia respiratoria crónica, incluyen temblor de intención, ocasionalmente descrito como flapping, asterixis, o, más raramente, mioclonias. El temblor, aunque no claramente relacionado con la acidosis, disminuye al mejorar el proceso respiratorio. La asterixis, que son movimientos arrítmicos y asíncrónicos, se ha relacionado con la intensidad de la acidosis y, casi siempre, se acompaña de disfunción cerebral o coma. Los cambios en el estado mental se desarrollan a veces insidiosamente y pueden pasar

desapercibidos por largos períodos de tiempo. Los pacientes han sido descritos como “abotargados, somnolientos, confusos, ansiosos, desorientados, irritables, irracionales, paranoicos, psicóticos o psicopáticos”. Cuando los síntomas iniciales empeoran se puede producir letargia, estupor y coma. Diferentes síntomas neuropsiquiátricos se han descrito en pacientes con EPOC que han desarrollado insuficiencia respiratoria crónica, entre ellos se incluyen afectación de la memoria, inteligencia, y coordinación motora. El nivel de esta disfunción ha sido relacionado con el grado de hipoxia y, la corrección de la misma, parece condicionar una mejoría de la función neuropsicológica (315).

Los estudios mediante electroencefalograma y análisis del líquido cefalorraquídeo muestran alteraciones, aunque no específicas (313). El electroencefalograma es similar a la de otras encefalopatías metabólicas, mostrando enlentecimiento de la actividad cerebral, y abundancia de ondas theta y delta; las ondas alpha, si se observan, también son lentas. El pH del líquido cefalorraquídeo disminuye de forma paralela con el pH sanguíneo y es típicamente 0,10 unidades más bajo que el arterial; el pH no se altera hasta que la PaCO<sub>2</sub> es mayor de 55 mmHg. La rapidez de los cambios en el pH del líquido cefalorraquídeo y su asociación con los cambios en el estado mental están causados por la extrema difusión del dióxido de carbono.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la hipoxia cerebral crónica que causa coma induce cambios patológicos en el cerebro que pueden ser reversibles (316). La hipoxia y la hipercápnia pueden ser toleradas incluso sin síntomas importantes y sin secuelas, gracias a los mecanismos compensadores puestos en marcha tras el inicio de la insuficiencia respiratoria crónica, generalmente, mediadas por mecanismos renales, hematológicos y vasculares.

La afectación de la barrera hematoencefálica puede ocurrir con hipercápnia o hipoxia grave. Además, la hipercapnia produce vasodilatación cerebral, incremento del flujo sanguíneo cerebral y de la presión intracraneal. La hipoxia grave por debajo de un valor extremo (< 40-45 mmHg) también produce vasodilatación cerebral (317). La vasodilatación cerebral combinada con el efecto

de la hipoxia sobre la función cerebral puede producir estupor y coma observado en estos pacientes.



## **I.4. UTILIDAD DE LA VNI EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA CON DETERIORO NEUROLÓGICO**

### **I.4.1. Valoración de la función neurológica en los pacientes con VNI**

En numerosos trabajos publicados, tanto observacionales como controlados, una de las variables que se analizan en los pacientes con IRA aguda o crónica agudizada tratados con VNI, es la situación neurológica de los pacientes al inicio de la terapia ventilatoria o durante la misma. Para la valoración del estado neurológico se han utilizado fundamentalmente tres escalas, la escala de coma de Glasgow (ECG) (318), la escala de Kelly-Matthay (319) y la escala de encefalopatía propuesta por Brochard y cols. (78). Las características de las tres escalas están representadas en la tabla 2. No ha existido uniformidad en los diferentes artículos en utilizar una u otra escala, debido a que ninguna de estas escalas han sido validadas previamente para medir los cambios neurológicos inducidos por la hipoxia-hipercápnia en pacientes con insuficiencia respiratoria tratada mediante ventilación no invasiva (320). Debido a ello, cada autor ha utilizado la de su preferencia, siendo las más utilizadas la escala de Kelly Matthay por la facilidad en su uso y por detectar pequeños cambios en el estado mental de los pacientes ventilados mecánicamente (176, 207, 297, 321,322), y la escala de coma de Glasgow (117,141,155,174,179,215,299,323-325), mientras que la escala de encefalopatía propuesta por Brochard se ha utilizado de forma mas ocasional (326,327). La escala de Kelly Matthay, además, ha mostrado tener valor pronóstico en el paciente con deterioro neurológico tratado con VNI (328).

Tabla 2. Características de las escalas de medición de la función neurológica en pacientes bajo ventilación mecánica no invasiva

Escola Coma Glasgow (169)	Puntos	Escola Kelly-Matthay (170)	Grado	Escola Brochard (59)	Grado
<b>Apertura Ocular</b>					
Esponánea	4	Alerta, puede seguir órdenes complejas	1	Normal	0
A órdenes verbales	3				
Al dolor	2	Alerta, puede seguir órdenes sencillas	2	Ligera asterixis	1
Sin respuesta	1				
<b>Respuesta Verbal</b>					
Orientada	5	Letárgico, puede seguir órdenes sencillas	3	Marcada asterixis, ligera confusión, somnolencia diurna	2
Desorientada	4				
Inapropiada	3				
Incomprensible	2	Estuporoso, el paciente puede seguir intermitentemente órdenes sencillas con intentos vigorosos para despertarlo	4	Marcada asterixis, somnolencia durante todo el día	3
No respuesta	1				
<b>Respuesta Motora</b>					
Obedece a órdenes	6			Obnubilación, marcada agitación	4
Localiza dolor	5		5		
Flexión-retirada	4	Coma, con funciones de troncoencéfalo intactas			
Flexión anormal	3				
Extensión	2	Coma con disfunción de troncoencéfalo	6		
No respuesta	1				

## **I.4.2. Influencia de la afectación neurológica en el éxito de la VNI**

Aunque la encefalopatía grave (ECG < 8-10, o escala de Kelly > 4) ha sido propuesta como una posible contraindicación para el uso de ventilación no invasiva (53,58,61), cada vez existen más artículos que muestran que esta modalidad ventilatoria es efectiva en pacientes con afectación de la conciencia, e incluso en el coma secundario a fallo respiratorio.

El motivo por el cual la encefalopatía grave ha sido considerada una contraindicación para el uso de VNI ha venido determinada por una serie de razones que nunca han sido analizadas mediante estudios bien diseñados. Debido a ello, de forma unánime, la presencia de coma en un paciente ha sido motivo de exclusión en ensayos clínicos que tenían como objetivo medir la eficacia y seguridad de esta técnica ventilatoria.

La controversia sobre la utilización o no de VNI en un paciente con insuficiencia respiratoria con alteración del estado mental se sustenta en una serie de argumentos en contra o a favor de su uso.

### **I.4.2.1. Argumentos en contra de la utilización de VNI en pacientes con encefalopatía grave secundaria a insuficiencia respiratoria**

El principal argumento en contra de la utilización de VNI en estos pacientes viene determinado porque la afectación neurológica condiciona la imposibilidad de aislamiento y protección de la vía aérea. Esta ha sido el motivo por el que, durante años, ha sido considerada una indicación de intubación endotraqueal (9), para prevenir una posible broncoaspiración de contenido gástrico, que a su vez podría estar favorecida por la insuflación de aire a presión en una vía aérea no aislada de la digestiva, como ocurre en la VNI (321). Además, la afectación de la conciencia disminuiría la efectividad de la tos y, por lo tanto, la eliminación de secreciones respiratorias, dificultando enormemente una adecuada "toilet" bronquial, que se podría realizar fácilmente en el paciente intubado. Finalmente, también se ha

argumentado que el paciente con alteración del estado mental debido a fallo respiratorio no puede cooperar de forma conveniente y la aplicación de ventilación no invasiva tendría más posibilidades de fracaso (329).

Para los defensores de estos argumentos, la demostración de que la afectación de conciencia puede ser un factor de riesgo para el fracaso de la VNI, corroboraría claramente estas observaciones. Los estudios que han analizado esta asociación pueden agruparse en tres tipos diferentes:

a) Series de casos de pacientes con enfermedad crónica respiratoria. Múltiples estudios han evaluado los factores de riesgo, entre ellos el nivel de conciencia antes y durante la terapia ventilatoria, para el fracaso de la VNI en pacientes con IRA hipercápnica debido a enfermedad crónica respiratoria. Un mejor nivel de conciencia al inicio de la VNI (78,176,330,331) y tras 1 hora de terapia ventilatoria (331), se correlacionaba con el éxito de la VNI. Carratu y cols. (323) en pacientes EPOC, muestra que el estado neurológico medido por la ECG es predictor para fracaso precoz de la VNI (en las primeras horas de la técnica) pero no para el tardío (más de 1 día de VNI). El estudio más importante que analiza los factores de riesgo para fracaso de la VNI en paciente EPOC ha sido publicado por Confalonieri y cols. (179). Se trata de un estudio multicéntrico donde analiza de forma prospectiva a 1.033 pacientes diagnosticados de EPOC ingresados de forma consecutiva por exacerbación aguda y acidosis respiratoria en 2 UCI, 5 plantas generales de hospitalización, y 6 unidades de cuidados intermedios respiratorios, todos con amplia experiencia en VNI. El fracaso de la VNI fue definido como la necesidad de intubación endotraqueal o la muerte durante VNI cuando existía orden de no intubación. La distribución de los pacientes por género mostraba un 66% de hombres, una media de edad de  $69,5 \pm 9$  años, y la ECG era de  $13,2 \pm 2,3$ . El éxito de la VNI se consiguió en 797 pacientes (77,1%) y la mortalidad hospitalaria fue de 13,7% (mortalidad del 60,2% en los pacientes en los que fracasó la VNI y del 49,2% en pacientes intubados). La duración media de la VNI fue de  $59,9 \pm 59,3$  horas de media. Mediante análisis multivariante, las variables relacionadas, tanto al ingreso como a las 2 horas de terapia ventilatoria con el

fracaso de la VNI fueron nivel de gravedad al ingreso, pH arterial, frecuencia respiratoria y la ECG. Cuando un paciente presentaba un ECG entre 12 y 14 al ingreso, la odds ratio (OR) para fracaso de la VNI era de 2,29 y cuando la ECG era menor o igual a 11 la OR se elevaba a 4,40. Estos dos mismos parámetros cuando se analizaban a las 2 horas de iniciada la VNI mostraban una OR para fracaso de VNI de 1,93 y 5,16, respectivamente.

b) Series de casos de pacientes con etiologías diversas de IRA. De forma similar a lo que ocurre con los estudios realizados exclusivamente en pacientes con IRCA, también se observa una relación entre nivel de conciencia y fracaso de VNI en poblaciones heterogéneas donde se evalúan a pacientes con IRA e IRCA (224,324,326). Una de las series más amplia de pacientes con IRA de etiología heterogénea y tratados con VNI ha sido publicada recientemente por Schettino y cols. (155). Los autores analizan 449 pacientes con 458 episodios de VNI de forma prospectiva, ingresados en diferentes servicios clínicos de un hospital durante 1 año. El éxito de la VNI se consiguió en 282 pacientes (62,6%) y la mortalidad global fue del 21,2%. Los factores de riesgo para fracaso de la VNI, mediante análisis multivariante, fueron el nivel de albúmina, la frecuencia cardiaca a la hora de iniciar la terapia ventilatoria, nivel de gravedad al ingreso, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> y la ECG, tanto al inicio de la terapia como a las 2 horas de VNI. Una disminución en la ECG se relacionaba con el fracaso de la VNI; por cada punto de menos en la ECG al inicio de la VNI la posibilidad de fracaso era de 1,31 veces mayor y a las 2 horas de terapia, la disminución de un punto en la escala aumentaba el fracaso 1,61 veces.

c) Series de casos de pacientes con orden de no intubación. En pacientes con ONI, la afectación neurológica y su relación con el fracaso de la VNI ha sido analizada en dos estudios. Schettino y cols. (299) demuestra que la mayor afectación neurológica, medida mediante ECG, es un factor de riesgo independiente para el fracaso de la VNI. En el mismo sentido, Levi y cols. (300) comunican una mayor tasa de éxito de la VNI en pacientes despiertos al inicio de la técnica ventilatoria.

#### **I.4.2.2. Argumentos a favor de la utilización de VNI en pacientes con encefalopatía grave secundaria a insuficiencia respiratoria**

Aunque es cierto que el paciente con IRA y deterioro neurológico, presenta pérdida de aislamiento de la vía aérea de la digestiva, disminución del reflejo de la tos, dificultad para expectorar secreciones respiratorias, y, al menos en teoría, un riesgo mayor de distensión gástrica, vómito y broncoaspiración, posiblemente este riesgo asociado al uso de VNI en el paciente con deterioro de conciencia se ha sobrestimado. El tono en reposo del esfínter esofágico, superior e inferior, presenta normalmente unos niveles de presión más elevado que las presiones utilizadas durante la VNI, que son, generalmente, menores de 30 cmH<sub>2</sub>O. La presión de la barrera esofágica (diferencia entre la presión del esfínter esofágico inferior y la presión gástrica) y la presión en esófago inferior, fue estudiada en 8 voluntarios sanos y conscientes, presentando un valor de  $24 \pm 3$  cmH<sub>2</sub>O y  $32 \pm 4$  cmH<sub>2</sub>O, respectivamente (332). Por otro lado, la principal barrera contra la distensión gástrica causada por la insuflación de aire es la presión desarrollada por el esfínter esofágico superior. Esta presión puede alcanzar 40 cmH<sub>2</sub>O. Por desgracia todas estas medidas no se han realizado en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda en situación de coma, ni tampoco en pacientes con sonda nasogástrica que pueden disminuir la eficacia de los esfínteres esofágicos en ejercer su presión. Pese a ello, el riesgo de broncoaspiración y neumonía nosocomial descrito en los diferentes estudios realizados, es razonablemente bajo, comparado con los beneficios alcanzados al evitar la intubación endotraqueal.

Estos argumentos a favor del uso de VNI en pacientes con encefalopatía secundaria a fracaso respiratorio vienen refrendados por diferentes estudios, que pueden agruparse en 3 tipos diferentes:

a) Series de casos donde se analiza los factores de riesgo para fracaso de VNI en población con insuficiencia respiratoria aguda. Aunque, como ya se ha comentado, varios estudios observacionales encuentran una relación entre un peor nivel de conciencia y fracaso de la VNI, otros no muestran esta relación (81, 325) ni en pacientes con patología respiratoria crónica, ni en insuficiencia respiratoria aguda

hipoxémica. Recientemente, Antonelli y cols. (141) en un estudio casos-control realizado en pacientes con EPOC, comparando VNI mediante Helmet frente a mascarilla orofacial, la afectación neurológica medida mediante ECG no se relacionaba con el fracaso de la VNI ni en el grupo con Helmet ni en el de mascarilla.

b) Ensayos controlados y aleatorizados. Aunque no se ha realiza ningun estudio que haya comparado la eficacia de la VNI en pacientes con fracaso respiratorio y coma hipercápnico, si hay 2 estudios donde algunos de los pacientes aleatorizados presentaban alteración neurológica secundaria a la disfunción pulmonar.

Conti y cols. (176) compara de forma aleatorizada VNI frente a ventilacion mecánica convencional en pacientes EPOC grave (pH arterial medio de 7,20). Los pacientes con VNI presentaban una mediana de 3 puntos de la escala de Kelly-Mathay. El 52% de los pacientes asignados a VNI fueron intubados. Pese a la afectación neurologica que mostraban los pacientes tratados con soporte no invasivo, únicamente los pacientes con VNI que finalmente fueron intubados presentaron complicaciones significativas.

Honrubia y cols. (207) realiza un estudio aleatorizado en pacientes donde compara VNI (33 pacientes) frente a ventilacion estándar (31 pacientes) en un grupo heterogéneo de pacientes con IRA. El 58% de los pacientes en el grupo VNI y el 53% de los tratados con ventilacion mecánica convencional presentaban una puntuación entre 3 y 5 en la escala de Kelly-Mathay. La necesidad de intubación en el grupo no invasivo fue del 58%. Las únicas complicaciones relacionadas con la VNI fueron la lesión cutánea que afectó al 13% de los pacientes. No hubo diferencias significativas de mortalidad en los dos grupos estudiados.

c)Series de casos de pacientes en coma hipercápnico. Algunas observaciones iniciales, generalmente utilizando VNI para tratar el coma hipercápnico en pacientes con orden de no intubación, apuntaban que la técnica podría ser efectiva y segura. La posibilidad de complicación relacionada con la broncoaspiración era considerada remota, debido a que si la VNI era efectiva, el paciente recuperaría, en pocas horas, sus mecanismos reflejos de protección de la vía aérea.

Entre los estudios que han abordado este problema, destacan:

Benhamou y cols. (81) publica un estudio de 30 pacientes ancianos con fallo respiratorio crónico agudizado tratados con VNI mediante mascarilla nasal. Seis pacientes presentaban un estado neurológico normal, cinco estaban agitados, cuatro confusos, doce somnolientos y tres pacientes en coma. La prevalencia de alteración de conciencia en esta población fue del 80%. Los pacientes con estado de conciencia normal presentaban un porcentaje de fracasos del 33,3%, un 25% de fracasos se observó en pacientes somnolientos, 33,3% en pacientes en coma, 80% en pacientes agitados y 50% en pacientes confusos. Las complicaciones relacionadas con la VNI fueron 5 pacientes con conjuntivitis, 5 presentaron intolerancia, 3 lesiones cutáneas y atelectasías en otros 3 pacientes. Para los autores, la aplicación de VNI es una alternativa a la intubación endotraqueal en el tratamiento del fracaso respiratorio agudo, pudiendo constituir la primera línea de tratamiento en ancianos donde la intubación endotraqueal puede ser cuestionable.

Unos años más tarde se publica una serie retrospectiva de 15 pacientes con enfermedad neuromuscular con fallo respiratorio agudo desencadenado por infección respiratoria o fallo cardiaco (333), todos con hipoxia e hipercápnia al ingreso. La puntuación media en la ECG era de  $10,7 \pm 3,6$  con un rango entre 3 y 15. Cinco de los pacientes (33,3%) presentaban coma hipercápnico-hipóxico (ECG  $6,4 \pm 2,1$  puntos), y otros 5 estaban obnubilados (ECG  $11,8 \pm 0,4$  puntos). Todos los pacientes fueron tratados con VNI con presión negativa, con colocación de sonda nasogástrica y cánula orofaríngea en los pacientes con afectación de conciencia. El tratamiento fue efectivo en 12 de los 15 pacientes (80%).

La serie más importante de pacientes en coma secundario a insuficiencia respiratoria fue publicada por Corrado y cols. (118). En este trabajo se estudian de forma retrospectiva a 150 pacientes, ingresados durante un periodo de 10 años, con diferentes etiologías de fallo respiratorio crónico agudizado en coma hipercápnico-hipóxico tratados mediante “pulmón de acero”. El coma



hipercápnico-hipóxico fue definido como la presencia de una afectación de la conciencia ( $ECG \leq 8$ ) con  $PaCO_2 \geq 80$  mmHg y un  $pH < 7,20$ . De los 150 pacientes, la mayoría era EPOC. A todos los pacientes se les colocaba una sonda nasogástrica y una cánula orofaríngea para impedir la caída de la base de la lengua y obstrucción de la vía aérea. El fracaso de la VNI se definía como necesidad de intubación endotraqueal o muerte en el hospital. La edad de los pacientes era  $68 \pm 11$  años, APACHE II medio de  $31,6 \pm 5,3$  y el 70,6% eran hombres. El pH medio era de  $7,13 \pm 0,3$  y la  $PaCO_2$   $112 \pm 21$  mmHg. De los 150 pacientes, siete presentaban ECG de 3 puntos, quince 4 puntos, diez 5 puntos, treinta y cinco 6 puntos, diez y ocho 7 puntos y sesenta y cinco 8 puntos. La duración de la ventilación no invasiva mostraba una mediana de 27 horas (rango entre 2 y 274 horas), con una rápida recuperación de la conciencia (mediana 4 horas). El tratamiento mediante pulmón de acero fue éxito en 105 pacientes (70%). La mortalidad hospitalaria global fue del 24%, relacionándose tanto los fracasos de la VNI y la supervivencia, claramente, con el nivel de conciencia, desde un 100% de fracaso de la VNI y 86% de mortalidad en pacientes con 3 puntos en la ECG, hasta fracaso y mortalidad del 15% y 14%, respectivamente en pacientes con 8 puntos en la ECG. Como complicación relacionada con la VNI, cinco pacientes (3,3%) desarrollaron clínica y hallazgos radiológicos compatibles con neumonía aspirativa, pero todos fueron tratados con éxito con la VNI. La estancia hospitalaria en los pacientes con éxito en la VNI fue de  $12,1 \pm 9,0$  días, y  $6,6 \pm 5,9$  días en los que fracasaba. Mediante análisis multivariante las dos únicas variables que se relacionaban con el fracaso de la VNI eran la presencia de una  $ECG \leq 6$  (riesgo relativo de 7,1) y la edad  $\geq 70$  años (riesgo relativo 3,3). Los autores concluyen que, en los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica agudizada en situación de coma hipercápnico-hipóxico, la aplicación de asistencia ventilatoria mediante pulmón de acero presenta una tasa elevada de éxito, aunque es previsible un mayor número de fracasos en los pacientes con nivel de conciencia más alterado. Desafortunadamente, el pulmón de acero es una terapia disponible en muy pocos centros, en los cuales se ha adquirido una gran experiencia en su uso, siendo sus resultados difícilmente extrapolables a otros centros o técnicas de soporte respiratorio.

Tras este trabajo, que aportó datos importantes sobre la efectividad y seguridad del tratamiento del coma hipercápnico con VNI, se publicaron casos aislados de pacientes en coma tratados con VNI con presión positiva. Scala y cols. (334) describe el caso de un paciente con EPOC, al que se había desestimado la intubación endotraqueal por la mala calidad de vida previa, que ingresa en coma hipercápnico. Tras 6 horas de terapia medica y la no mejoría del paciente se inicia ventilación no invasiva a presión positiva, siendo precisa durante 61 horas ininterrumpidas para normalizar el estado de conciencia y las anomalías gasométricas. Adnet y cols. (335) describe el caso de una mujer de 92 años diagnosticada de EPOC con oxígeno terapia domiciliaria y una semana de agudización de su proceso respiratorio. Al área de urgencias ingresa en situación de coma (ECG de 3 puntos) y bradipnea a 8 respiraciones por minuto. La pulsioximetría era 65% y el análisis gasométrico mostró pH arterial 7,06 y PaCO<sub>2</sub>: 185 mmHg. Ante la edad avanzada y la calidad de vida previa, la intubación endotraqueal fue desestimada y se inicio VNI mediante mascarilla facial con IPAP de 30 cmH<sub>2</sub>O y PEEP de 5 cmH<sub>2</sub>O. A las 10 horas de iniciada la terapia, la ECG era de 15 puntos. Tras 7 días en UCI y 8 días en planta la paciente fue dada de alta, viva, a domicilio.

En nuestro país, Dueñas y cols. (336) publica una serie de 13 pacientes con orden de no intubación, ingresados en planta convencional al ser descartada su admisión en UCI y que presentan encefalopatía hipercápnica grave (ECG  $\leq 7$ ). La edad media era de 81 años, 69% eran hombres y 10 pacientes (77%) estaban diagnosticados de EPOC. Al ingreso el valor medio de la frecuencia respiratoria media era de 28 respiraciones por minuto, pH de  $7,18 \pm 0,11$ , PaCO<sub>2</sub>  $92 \pm 35$  mmHg y PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de  $203 \pm 107$  mmHg. La terapia ventilatoria fue aplicada mediante ventiladores convencionales y la duración media de la VNI fue  $74 \pm 19$  horas en  $7,3 \pm 6,6$  días. La evolución mostró una recuperación del coma en 78% de los pacientes en las primeras 48 horas y sobrevivieron 9 pacientes. Como complicaciones se registraron ulceraciones cutáneas en el dorso de la nariz en el 23% de los pacientes y agitación psicomotriz transitoria en el 30%, sin necesidad de suspender la terapia ventilatoria en ningún caso. Los autores concluyen afirmando

que la VNI podría ser una alternativa terapéutica válida en la sala de hospitalización convencional, en pacientes con encefalopatía hipercápnica grave y no candidatos a ingreso en UCI.

La aplicación de ventilación no invasiva con presión negativa no sólo ha sido utilizada por Corrado, otros autores han intentado integrar las dos formas de ventilación no invasiva para intentar paliar las complicaciones de ambas técnicas (337). En una serie de 152 pacientes con agudización de fallo respiratorio crónico de diferentes etiologías, el tratamiento inicial se realizaba con VNI a presión negativa y ante contraindicación o intolerancia de la misma se intentaba VNI con presión positiva. Del total de pacientes, 13 presentaban coma hipercápnico de los que 11 respondieron bien con el “pulmón de acero” y fueron dados de alta vivos y los otros 2 precisaron de intubación endotraqueal. Las complicaciones relacionadas con la VNI fueron: 3 neumotórax (1 con VNI a presión negativa y 2 con VNI a presión positiva), 2 neumonías nosocomiales (una en cada grupo de VNI) y 7 aspiraciones (4 en VNI a presión negativa y 3 con presión positiva). Sin embargo, el estudio no aporta información sobre si los pacientes en coma presentaban alguna de estas complicaciones.

c) Estudios observacionales casos-control. Se han publicado varios estudios, con una metodología casos-control, que intentan analizar la repercusión de la VNI con presión positiva sobre los pacientes con afectación neurológica secundaria a fallo respiratorio.

Scala y cols. (321), publican un estudio en el que pacientes con EPOC grave fueron apáreados para valorar la efectividad de la VNI según diferentes grados de afectación neurológica. Los casos eran los pacientes con exacerbación de la EPOC que mostraban al inicio de la VNI afectación neurológica valorada mediante la escala de Kelly-Matthay, dividiéndose en 3 grupos: grupo 1 con afectación neurológica ligera (puntuación 2 en la escala de Kelly-Matthay), grupo 2 con afectación neurológica moderada (puntuación 3 en la escala de Kelly-Matthay) y el grupo 3 con afectación neurológica grave (puntuación > 3 en la escala de Kelly-

Matthay). Los controles lo formaban pacientes con puntuación 1 en la escala de Kelly-Matthay. Los controles fueron seleccionados entre los pacientes ingresados durante el mismo período que los casos con los mismos criterios, excepto que presentaban un estado neurológico normal. Las variables usadas para el apareamiento fueron edad ( $\pm 5$  años), género, etiología de la exacerbación de la EPOC, bicarbonato sérico ( $\pm 0,3$  mEq/L), severidad del proceso respiratorio, expresada como el componente respiratorio del índice APACHE III ( $\pm 5$  puntos) y número de comorbilidades del paciente. Durante el periodo de estudio, 5 años, 685 pacientes con descompensación aguda de EPOC fueron ingresados, de los cuáles 485 (70,8%) mejoraron rápidamente con el tratamiento médico. Entre los restantes 200 pacientes elegibles, 60 presentaban deterioro en el nivel de conciencia: 20 en cada grupo dependiendo de la escala de Kelly-Matthay, eligiéndose 20 pacientes con una puntuación 1 en la escala para formar el grupo control. Al inicio de la VNI, el nivel de pH era 7,31 en el grupo control, 7,28 en grupo 1 con afectación neurológica, 7,26 en grupo 2 con afectación neurológica y 7,22 en grupo 3 con afectación neurológica. La mediana en la ECG en los 4 grupos mostraba los valores 15, 13, 11 y 7, respectivamente. La duración de la VNI fue 55, 34, 34 y 41 horas de mediana en los 4 grupos, respectivamente. La evolución de los pacientes presentó 23 fracasos (28,8%). La mortalidad global fue del 26,3%. La necesidad de intubación y la mortalidad hospitalaria fue: 15% y 15% para el grupo control, 25% y 25% para el grupo 1 con afectación neurológica, 30% y 20% para el grupo 2 con afectación neurológica y 45% y 45% para el grupo 3 con afectación neurológica. El número de pacientes con distensión gástrica fueron 1, 3, 4 y 7, respectivamente, en los 4 grupos, y en todos los casos fue totalmente reversible. No hubo casos de broncoaspiración ni neumonía nosocomial en ninguno de los grupos pese a que no todos los pacientes recibieron sonda nasogástrica. Para los autores, las conclusiones serían que la VNI puede aplicarse con seguridad en la gran mayoría de pacientes con afectación de conciencia ligera-moderada, aunque los pacientes con mayor deterioro también pueden beneficiarse de la técnica.

Dos años más tarde, Scala y cols. (322), publican un nuevo estudio casos-control comparando pacientes con deterioro neurológico secundario a exacerbación aguda de EPOC tratados con VNI o ventilación convencional. El estudio se realiza en dos centros, los casos eran 20 pacientes con diagnóstico de EPOC con exacerbación aguda o descompensada por neumonía adquirida en la comunidad, con una puntuación en la escala de Kelly-Matthay entre 3 y 5, que fueron tratados con VNI. Los controles eran pacientes con similar diagnóstico, ingresados durante el mismo periodo en la UCI y que presentaba los mismos criterios de inclusión que los casos, pero tratados mediante intubación endotraqueal y ventilación convencional. Los pacientes eran apareados según la edad ( $\pm 5$  años), PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ( $\pm 10$ ), PaCO<sub>2</sub> ( $\pm 5$ ), pH antes de la ventilación mecánica ( $\pm 0,03$ ), SAPS II ( $\pm 5$  puntos). El pH arterial y la PaCO<sub>2</sub> media en los pacientes con VNI era  $7,22 \pm 0,02$  y  $88 \pm 15$  mmHg, y en los controles  $7,22 \pm 0,05$  y  $90 \pm 10$  mmHg, respectivamente. El índice de oxigenación y la puntuación en la escala Kelly-Matthay eran similares ( $163 \pm 33$  mmHg y  $3,4 \pm 0,6$ ; y  $161 \pm 32$  mmHg y  $3,4 \pm 0,6$ , respectivamente). El nivel de conciencia mejora en los pacientes con VNI de forma que a las 2 horas de terapia pasa de un promedio de  $3,4 \pm 0,6$  a  $2,1 \pm 0,8$ , y  $1,6 \pm 1,0$  a las 24 horas. La duración de la VNI fue  $55,1 \pm 81$  horas y fracasó en 7 pacientes (35%). Fue necesaria la colocación de sonda nasogástrica en 3 pacientes por distensión gástrica y en 4 pacientes se objetivó lesión cutánea. Ningún paciente en el grupo de VNI desarrolló broncoaspiración ni neumonía nosocomial. La mortalidad hospitalaria fue del 25% en cada uno de los grupos y la mortalidad al año de evolución del 45% en los pacientes con VNI y 50% en los controles ( $p = 0,75$ ). La duración de la ventilación mecánica, complicaciones infecciosas y los días de hospitalización fueron significativamente menores en el grupo VNI que en el de ventilación convencional. Los autores abogan en sus conclusiones por un intento juicioso de VNI en pacientes con exacerbación aguda de la EPOC y encefalopatía hipercápnica. Es necesario, además, que no existan otras contraindicaciones y que la técnica sea realizada por personal experto y con una monitorización estricta, para una rápida intubación si fuera necesaria.

Por otro lado, Zhu y cols. (388) publica un estudio de 43 pacientes con diagnóstico de EPOC e insuficiencia respiratoria aguda hipercápnica que precisan VNI. Los pacientes se dividieron en dos grupos según presentaran (22 pacientes) o no (21 pacientes) encefalopatía, definiéndose ésta como la presencia de una ECG < 10 puntos. Los pacientes fueron apareados por edad, sexo, hábito tabáquico, hospitalización previa y tiempo de evolución de la EPOC. Se colocaba una sonda nasogástrica en los pacientes con encefalopatía y en aquellos controles en los que se objetivaba distensión gástrica. Los dos grupos diferían en la gravedad de los pacientes (APACHE II  $22 \pm 7$  en el grupo con encefalopatía y  $15 \pm 6$  en el grupo con mejor estado de conciencia) en el nivel de la ECG ( $7,5 \pm 1,9$  y  $12,2 \pm 1,8$ ), el pH arterial ( $7,18 \pm 0,06$  y  $7,28 \pm 0,07$ ), el nivel de PaCO<sub>2</sub> ( $102 \pm 27$  y  $74 \pm 17$ ) y en la ratio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ( $168 \pm 39$  y  $189 \pm 33$ ). El éxito de la VNI y la mortalidad hospitalaria en el grupo con encefalopatía fue 72,7% y 13,6%, respectivamente, mientras que en el grupo control fue 68,2% y 14,3% (ambas sin significación estadística). Si difirió, en cambio, la estancia tanto en UCI ( $12,4 \pm 4,8$  frente a  $8,2 \pm 6,1$  días;  $p < 0,05$ ) como la hospitalaria ( $17,4 \pm 8,5$  frente a  $10,6 \pm 7,5$  días;  $p < 0,01$ ). Las complicaciones relacionadas con la VNI fueron poco importantes, 5 pacientes del grupo de encefalopatía y 4 del grupo control presentaron distensión gástrica con una única broncoaspiración, en el primer grupo, que motivó intubación endotraqueal. Las características de la ventilación también fueron diferentes en ambos grupos, así, los pacientes con encefalopatía precisaron presión de soporte más elevada que los del grupo control ( $23,4 \pm 6,1$  frente a  $16,5 \pm 4,6$  cmH<sub>2</sub>O) y duración de la VNI ( $9,2 \pm 3,2$  frente a  $5,3 \pm 2,5$  días). Para los autores, pacientes seleccionados diagnosticados de EPOC con encefalopatía hipercápnica grave pueden ser tratados de forma efectiva y segura mediante VNI, de forma similar a los pacientes sin afectación neurológica.

Briones y cols. (339) publica un estudio con 24 pacientes ingresados durante 5 años. Los casos eran 12 pacientes con exacerbación aguda de EPOC que acuden al área de urgencias con un pH  $\leq 7,25$  y con deterioro neurológico (ECG < 8). El grupo control fue seleccionado entre los pacientes con EPOC que habían consultado durante el mismo periodo de tiempo en el área de urgencias, y que precisaron

tratamiento con ventilación mecánica convencional. Los pacientes fueron apáreados mediante gravedad de la enfermedad medida por APACHE II ( $\pm 4$  puntos), edad ( $\pm 10$  años), pH arterial ( $\pm 0,04$  puntos) y ECG ( $\pm 2$  puntos). La puntuación media en la ECG era  $6,3 \pm 1,5$  en el grupo VNI y en los controles de  $5,6 \pm 1,3$ . La mortalidad fue de 33,3% en el grupo de ventilación convencional y 16,7% en los pacientes con VNI ( $p = 0,01$ ). Dos de los pacientes con VNI precisaron intubación (16,6%). La duración de la estancia hospitalaria fue menor en el grupo VNI que en los controles ( $6,5 \pm 1,9$  y  $11,1 \pm 4,7$  días, respectivamente;  $p = 0,001$ ). Las complicaciones relacionadas con la VNI fueron únicamente un paciente con irritación nasal y otro con distensión gástrica. Para los autores, la conclusión fundamental era que la disfunción neurológica grave no constituye una contraindicación absoluta para el uso temprano de la VNI.

De nuevo, Scala y cols. (340) publica un nuevo trabajo, donde estudia 15 pacientes con EPOC descompensando por neumonía, con abundantes secreciones respiratorias y afectación de la consciencia, a los que es preciso realizar una fibrobroncoscopia aplicándoles VNI. El grupo control lo forman 15 pacientes, con la misma etiología de fallo respiratorio, tratados con ventilación mecánica convencional. Los pacientes fueron apáreados por gases arterial, APACHE III, escala Kelly-Mathey y por extensión y gravedad de la neumonía. El pH arterial medio de los pacientes era de 7,27 en los 2 grupos, PaCO<sub>2</sub> de 76 y 78 mmHg, en los grupos no invasivo e invasivo, y la media de la puntuación de la escala de Kelly Mathey 3,4 y 3,2, respectivamente. La evitación de la intubación se consigue en el 80% de los pacientes con VNI. La mejoría del intercambio gaseoso es similar en los 2 grupos, excepto la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> que es mayor en el grupo de ventilación convencional. Las complicaciones fueron más frecuentes en el grupo de terapia invasiva, a costa de las de etiología infecciosa. No hubo aspiraciones pulmonares en el grupo no invasivo. La estancia y mortalidad hospitalaria no difiere significativamente en ambos grupos (20% en VNI y 46,7% en ventilación convencional;  $p = 0,121$ ). Las complicaciones relacionadas con VNI fueron 4 casos de eritema facial leve (26,6%).

Finalmente, Briones y cols. (341) publica un nuevo estudio, comparando 11 pacientes con EPOC y alteración de consciencia (ECG < 10 puntos) tratado mediante VNI en modo soporte de presión con volumen asegurado (AVAPS), comparándolos con otros 11 pacientes con EPOC descompensando tratados con BIPAP únicamente. Los pacientes tratados mediante AVAPS presentan una mejoría más rápida en la situación de consciencia y en la gasometría arterial.

Las conclusiones finales de estos estudios casos-control, resumidos en la tabla 3, son dos. La primera es que la aplicación de VNI puede ser efectiva en los pacientes con encefalopatía secundaria a insuficiencia respiratoria, aunque los mejores resultados obtenidos deben de esperarse en los pacientes con una afectación neurológica menos grave. En segundo lugar, la técnica ventilatoria no invasiva es segura ya que las series publicadas no presentan un número excesivo de complicaciones que desaconseje la realización de la técnica.

En este sentido Scala ha publicado una reciente revisión del uso de VNI en el paciente con síndrome de encefalopatía hipercápnica (328) llegando a la conclusión de que el soporte ventilatorio no invasivo puede utilizarse en pacientes con deterioro del estado de consciencia, pero recomendándose en unidades de amplia experiencia con VNI y donde rápidamente puedan intubarse a los pacientes con mala evolución. Estas recomendaciones son similares a las que se realizan en unas directrices recientemente publicadas por las sociedades científicas británicas (Royal College of Physicians, British Thoracic Society y The Intensive Care Society) del manejo del paciente con EPOC (62).



Tabla 3. Resumen de los estudios casos-control realizados en pacientes con EPOC analizando la efectividad de la VNI en pacientes con deterioro neurológico secundario a insuficiencia respiratoria

	Scala (321)	Scala (322)	Zhu (388)	Briones (339)	Scala (340)	Briones (341)
Año	2005	2007	2007	2008	2010	2013
Nº pacientes	80	40	43	24	30	22
Grupos	4	2	2	2	2	2
	Escala Kelly	VNI y VMI	EG < 0 ≥ 10	VNI y VMI	VNI y VMI	AVAPS y BIPAP
Estado neurológico	Grupo 1: 1 Grupo 2: 2 Grupo 3: 3 Grupo 4: 4	Escala Kelly VNI: 3,4 ± 0,6 VMI: 3,4 ± 0,6	Escala Glasgow Grupo < 10: 7,5 ± 1,9 Grupo ≥ 10: 12,2 ± 1,8	Escala Glasgow VNI: 6,3 ± 1,5 VMI: 5,6 ± 1,3	Escala Kelly VNI: 3,4 ± 1,2 VMI: 3,2 ± 1	Escala Glasgow AVAPS: 8,3 ± 1,6 BIPAP: 8,3 ± 1,4
Resultados	IOT Grupo 1: 15% Grupo 2: 25% Grupo 3: 30% Grupo 4: 40%	Disminución en Grupo VNI * Infecciones * Duración VM	Exito VNI Grupo < 10: 72,7% Grupo ≥ 10: 68,2%	Estancia Hospital VNI menor que VMI	Menor complicaciones septicas y traqueostomias en VNI	Recuperacion mas rápida de consciencia y PaCO2
Mortalidad	Grupo 1: 15% Grupo 2: 25% Grupo 3: 30% Grupo 4: 45%	VNI: 25% VMI: 25%	Grupo < 10: 13,6% Grupo ≥ 10: 14,3%	VNI: 16,7% VMI: 33,3%	VNI: 20% VMI: 46,7%	-
Complicacion en grupo VNI	Distensión gástrica (n) Grupo 1: 1 Grupo 2: 3 Grupo 3: 4 Grupo 4: 7	Distensión gástrica: 3 Lesión cutánea: 4	Distensión gástrica Grupo < 10: 5 Grupo ≥ 10: 4	Distensión gástrica: 1 Irritación nasal: 1	No complicaciones	No complicaciones

(VNI: ventilación no invasiva, VMI: ventilación mecánica invasiva, IOT: intubación orotraqueal, BIPAP: ventilación con doble nivel de presión, AVAPS: ventilación con presión de soporte y volumen garantizado)

En definitiva, tras muchos años de aplicar la VNI a pacientes con diferentes etiologías de IRA, aún persiste la polémica sobre si la afectación neurológica grave es o no una contraindicación para su uso. Los defensores y detractores de la terapia ventilatoria en estos pacientes utilizan sus argumentos, muchas veces más teóricos que reales, y que son fruto de convencionalismos más que basados en estudios rigurosos. Esta controversia, y ante la cada vez mayor demanda de esta forma de ventilación asistida en nuestro medio, es lo que ha motivado la necesidad de realizar este trabajo.

---

## **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 afectación neurológica grave, coma hipercápnico, secundario a insuficiencia respiratoria aguda o crónica agudizada pueden ser tratados de forma efectiva y segura mediante ventilación mecánica no invasiva a presión positiva.

## II.2. OBJETIVOS

Los objetivos planteados en este trabajo serían:

- Establecer la prevalencia del coma hipercápnico en los pacientes que ingresan en UCI por insuficiencia respiratoria y reciben tratamiento con ventilación no invasiva.
- Conocer la efectividad de la ventilación no invasiva en el tratamiento de los pacientes en coma hipercápnico secundario a insuficiencia respiratoria.
- Determinar la seguridad, analizando las complicaciones relacionadas con la técnica ventilatoria, de los pacientes estudiados.
- 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 en coma hipercápnico secundario a insuficiencia respiratoria.

---

## **III. MATERIAL Y MÉTODOS**

---

El estudio, observacional y prospectivo, ha sido realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario José María Morales Meseguer de Murcia en el periodo comprendido entre el 1 de junio de 1996 y 31 de diciembre del 2013. 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 las plantas de hospitalización, con el diagnóstico de insuficiencia respiratoria aguda o crónica agudizada susceptible de soporte respiratorio precoz en el marco de la unidad de cuidados intensivos.

### **III.1. SELECCIÓN DE PACIENTES**

Todos los pacientes que de forma consecutiva ingresaron en UCI tras presentar fracaso respiratorio al ingreso, o durante la hospitalización, y que precisaron soporte ventilatorio no invasivo.

#### **III.1.1. 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 VNI 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) y/o por la existencia de una frecuencia respiratoria mayor de 24 respiraciones

por minuto en etiologías hipoventilatorias y mayor de 29 en etiologías hipoxémicas.

- Retención aguda o crónica de CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub> > 45 mmHg) con pH arterial < 7,35.
- Hipoxemia definida por la presencia de un índice PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor de 300.

### III.1.2. Criterios de exclusión

La presencia de las siguientes situaciones supuso la contraindicación del empleo de la VNI:

- Respiración agónica o parada cardiorrespiratoria inminente.
- Cirugía reciente facial, esofágica o de vía aérea superior.
- Hemorragia digestiva alta activa grave.
- Deterioro hemodinámico que no responde a drogas vasoactivas o arritmias ventriculares malignas.
- Obstrucción fija y severa de la vía aérea superior.
- Deformidad facial que impide la aplicación de cualquier forma de mascarilla.
- La presencia de otra etiología del coma diferente a la del fallo respiratorio (hipoglucemia, neurológica, farmacológica). Estos pacientes se identificaban mediante la historia clínica, exploración física y análisis de laboratorio. Un estudio de imagen mediante tomografía computarizada craneal se realizaba cuando el paciente permanecía con deterioro de conciencia pese a la normalización de los niveles de PaCO<sub>2</sub> y pH, o bien ante sospecha de etiología isquémico-hemorrágica.

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 (noradrenalina a una dosis menor de 0,2-0,3 microgramos/kilogramo/minuto).



- Secreciones respiratorias abundantes, siempre que pudieran ser manejadas de forma conveniente por el enfermo y por el equipo de enfermería.

### **III.2. TIPO DE VENTILADOR, MODO VENTILATORIO E INTERFAZ**

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

La elección de la interfaz aplicada sobre los pacientes, tanto el tipo como el tamaño de la misma, se realizó en función de las características clínicas, la fisonomía y los niveles de tolerancia a la terapia, o a la interfaz, de cada paciente. Al inicio de la terapia se emplearon fundamentalmente mascarillas 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 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 interfaz. 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 cutáneas 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 1-3 miligramos de morfina ó 1-3 miligramos de midazolán). Como medida de profilaxis para la broncoaspiración y para mejorar la ventilación se procedió a colocar la cabecera del paciente en posición semi-incorporada (45º).

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 la interfaz, 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.3. PROTOCOLO DE VNI**

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

El protocolo para aplicar VNI no difería ostensiblemente de lo previamente publicado en la literatura y que con las lógicas revisiones se han venido editando hasta la actualidad (342). El protocolo comenzaba con la colocación del paciente en posición semisentada en 45º, la monitorización continua de la pulsioximetría, frecuencia cardíaca y respiratoria, y del resto de constantes vitales (presión arterial, diuresis, 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 preventiva (como, por ejemplo, en los pacientes con náuseas o en aquellos con deterioro importante del nivel de conciencia definido por un ECG 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 debida a niveles elevados de fuga aérea. Este punto, la colocación de sonda nasogástrica para evitar la distensión gástrica o vómitos en pacientes con deterioro de conciencia, fue cumplimentado únicamente en los primeros 5 años del estudio, posteriormente debido al muy bajo número de vómitos que presentaban los pacientes en coma hipercápnico, se decidió la no colocación de sonda en ningún paciente, excepto cuando en el curso de la terapia ventilatoria presentaban distensión gástrica importante.

Siempre y cuando fuera posible, se explicaba a los pacientes o familiares (en caso de pacientes en coma) en que consistía la ventilación mecánica no invasiva y los potenciales inconvenientes y molestias derivadas de su aplicación. Así mismo, cuando se indicaba VNI 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 en base a las características del proceso patológico del paciente, calidad de vida previa, expectativas de mejoría, y, teniendo siempre en consideración, la opinión del propio paciente o de los familiares más cercanos.

En cuanto a la programación, modalidad e interfaz aplicada con cada respirador de VNI 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 interfaz aplicada.
- Criterio del facultativo responsable de cada caso.

Al inicio de la terapia, una vez elegida la mascarilla adecuada para el paciente, se procedía a la aplicación de la misma de forma manual, por parte del médico o enfermera. Durante los primeros minutos de terapia, la ventilación se realizaba sin fijación del arnés, para intentar familiarizar al paciente con la mascarilla sin que suponga 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 cmH<sub>2</sub>O. Los niveles de IPAP fueron elevándose de 2 a 3 cmH<sub>2</sub>O cada 2-4 horas, según la tolerancia, para alcanzar un volumen corriente de al menos 7 ml/kg de peso ideal o un valor de pH arterial > 7,30, sin exceder los 30 cmH<sub>2</sub>O. A los pacientes en coma hipercápnico, 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 cmH<sub>2</sub>O.

La presión positiva espiratoria en la vía aérea (EPAP) fue iniciada a nivel de 5 cmH<sub>2</sub>O, elevándose si fuese necesario. El objetivo de la utilización de EPAP era

contrarrestar el nivel de presión positiva a final de la espiración intrínseca, o para tratar la hipoxemia.

La FiO<sub>2</sub> se ajustó, siempre que fuera posible, para mantener la saturación arterial de oxígeno por encima del 92% con FiO<sub>2</sub> menor de 0,5. Las muestras de sangre arterial fueron obtenidas en todos los pacientes antes de aplicar VNI, a la hora 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 VNI, cifras elevadas de PaCO<sub>2</sub> se optó por el empleo de un sistema de valvula exhalatoria tipo "plateau" (Respironics™, Inc, Murrysville).

Tras unos minutos de VNI 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 VNI mecánica durante, al menos, las primeras 12 horas de 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 VNI se mantenía al menos hasta alcanzar 15 puntos en la ECG. En pacientes con edema agudo de pulmón o crisis asmática aguda con mejoría rápida de los síntomas se iniciaba el destete del ventilador de forma más precoz. Cuando el paciente estaba oxigenado adecuadamente (saturación de O<sub>2</sub> > 95% con FiO<sub>2</sub> < 0,4 o equivalente) y la frecuencia respiratoria era < 24 respiraciones/minuto y no se objetivaba utilización de musculatura respiratoria accesorio, se procedía al destete mediante dos estrategias diferentes, dependiendo de las características del enfermo y a criterio del médico que atendía al paciente. Una estrategia consistía en disminuir el nivel de IPAP y EPAP, 3 cmH<sub>2</sub>O y 2 cmH<sub>2</sub>O cada hora respectivamente, hasta presiones de IPAP de 12 cmH<sub>2</sub>O y EPAP de 5 cmH<sub>2</sub>O y, si la frecuencia respiratoria y la oxigenación permanecían estables, suspendíamos la terapia ventilatoria. En otros casos, ante un paciente con una mejoría muy evidente, y manteniendo los parámetros respiratorios dentro de la normalidad, suspendíamos directamente la VNI. En ambos casos, el paciente una vez destetado del ventilador recibía

oxígeno 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 88%, o el paciente presentaba sudoración u otra evidencia de esfuerzo respiratorio excesivo, se reiniciaba VNI con los parámetros ventilatorios previos y se procedía a un destete más lento. La modalidad preferida se realizaba 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 había que intubar al paciente.

Cuando un paciente presentaba IRCA, una vez realizado el weaning del ventilador no invasivo, se decidía la necesidad o no de VNI nocturna en aquellos casos con hipercapnia con repercusión en el pH arterial en la gasometría de la mañana.

En aquellos pacientes en los que se empleó como soporte ventilatorio inicial la CPAP se comenzaba con un nivel de al menos 5 cmH<sub>2</sub>O con incrementos de 1-2 cmH<sub>2</sub>O, según respuesta clínica y analítica, hasta un máximo de 15 cmH<sub>2</sub>O.

El manejo de un paciente con intolerancia/agitación durante la VNI, que constituye una de las causas de fracaso de la misma, y que conducía a una ausencia de cooperación, favoreciendo la asincronía ventilador-paciente, las fugas aéreas a través de la interfaz y la autoretirada de la mascarilla, era realizado de forma secuencial. Inicialmente, la enfermera encargada del paciente intentaba que el paciente estuviera lo más tranquilo y cooperador posible, y cuando pese a ello persistía la agitación o intolerancia se iniciaba terapia sedoanalgesica. Los fármacos utilizados, morfina-fentanilo-remifentanilo, propofol o midazolam, a dosis bajas se dejaba a la elección del médico responsable del paciente.

### III.4. FRACASO DE LA VNI

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:

- a. No mejoría o empeoramiento de la IRA, e incluso con riesgo inminente de parada cardio-respiratoria.
  - Frecuencia respiratoria persistentemente > 40 respiraciones por minuto pese a 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> o descenso entre 30-50 puntos de la ratio 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 VNI (ausencia de incremento, en las primeras 1-2 horas de ventilación, de al menos 2 puntos en ECG sobre la basal al inicio de la terapia).
- b. Deterioro hemodinámico pese a una adecuada fluidoterapia y dosis bajas de agentes vasopresores.
- c. Aparición de arritmias ventriculares malignas no controladas con drogas.
- d. Imposibilidad para manejar las secreciones bronquiales de forma adecuada.
- e. Necesidad de cirugía urgente que precisara intubación endotraqueal
- f. Intolerancia a la terapia ventilatoria pese a dosis intermitentes de sedantes a baja dosis.
- g. 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 infusión 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:  $PaO_2 > 60$  mmHg con  $FiO_2 \leq 40\%$  y presión positiva espiratoria final (PEEP)  $\leq 5$  cmH<sub>2</sub>O.
- Ausencia de fiebre ( $> 38^\circ\text{C}$ ) o hipotermia ( $< 35^\circ\text{C}$ ).
- Hemoglobina sanguínea  $> 80$  gramos por litro.
- Estabilidad hemodinámica.
- Nivel de conciencia conservado, sin efectos residuales de la sedación.

Una vez cumplidos todos los criterios anteriores se intentaba el destete del ventilador, generalmente, mediante prueba con tubo en T diaria, vigilándose de forma estrecha al paciente para objetivar la presencia de algunos de los síntomas o signos de intolerancia:

- Frecuencia respiratoria  $>35$  respiraciones por minuto.
- Saturación arterial de O<sub>2</sub> por pulsioximetría  $< 90\%$  con  $FIO_2 \geq 0,4$ .
- Frecuencia cardíaca  $>140$  ó  $< 50$  latidos por minuto.
- Presión arterial sistólica  $>200$  ó  $< 70$  mmHg.
- 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.

La ausencia, dentro de un máximo de 2 horas, de todos los signos de intolerancia conducía a la extubación del paciente y administración de oxígeno a través de una mascarilla convencional. La no tolerancia de la prueba en T suponía el reinicio de la VM en modo asistido o presión de soporte, y posteriormente se realizaban pruebas diarias mediante tubo en T hasta la extubación del paciente. En muchas ocasiones, dependiendo de las características del paciente y, siempre mediante consenso de los médicos de UCI, cuando un paciente presentaba tres fracasos consecutivos de la prueba en T, se procedía a la extubación facilitada mediante aplicación de VNI.

### **III.5. TRATAMIENTO COADYUVANTE**

Además del apoyo ventilatorio, todos los pacientes recibieron tratamiento médico estándar para las diferentes patologías responsables del episodio de insuficiencia respiratoria, junto a las medidas habituales de profilaxis en el paciente crítico (enoxaparina para la prevención de la enfermedad tromboembólica; omeprazol o ranitidina para la prevención 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 a las características clínicas de los pacientes.

### **III.6. EFECTIVIDAD DE LA VNI**

El éxito de la VNI 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 VNI 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 suministrado por el ventilador.

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

### **III.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 la frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, tensión arterial sistólica y diastólica, saturación arterial continua medida por pulsioximetría, nivel de conciencia 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 VNI), así como los parámetros que se programaron en el respirador de VNI (CPAP o BiPAP, IPAP, EPAP 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 (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) (343), SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) (344) e índice SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) (345-346). 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 4).

Tabla 4. 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 mmHg	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
	0	0			
<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 realiza 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)

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

**Definición de las variables estudiadas:**

- **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:** Variable cualitativa nominal. Definida por las diferentes causas de descompensación respiratoria. Las causas de IRA que llevan a necesitar aporte ventilatorio se agrupan como:
  - Neumonía: aparición de infiltrado pulmonar que persiste pese a fisioterapia respiratoria acompañado de síndrome febril, cambios en la expectoración y alteración de las cifras de leucocitos plasmáticos. Se considera tanto la de origen nosocomial como la adquirida en la comunidad.
  - Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto: aparición de infiltrados pulmonares bilaterales en ausencia de insuficiencia cardíaca y con deterioro grave del intercambio gaseoso ( $PaO_2/FiO_2 < 200$ ) en el contexto clínico adecuado.
  - Edema agudo de pulmón cardiogénico: aparición de infiltrados pulmonares bilaterales debidos a congestión pulmonar acompañado de crepitantes bilaterales en el contexto clínico de una descompensación cardíaca.
  - Otras causas agudas: cualquier proceso patológico que condicione insuficiencia respiratoria no englobable en cualquiera de las anteriores etiologías.
  - IRA post-extubación: aparición de insuficiencia respiratoria en las 48 horas tras la extubación de un paciente previamente ventilado mecánicamente.
  - EPOC: exacerbación aguda de un paciente con insuficiencia respiratoria crónica previamente diagnosticado de EPOC y cuya causa no está englobada en las anteriores etiologías.

- Asma: broncoespasmo agudo en paciente diagnosticado de asma.
- Obesidad Mórbida/Hipoventilación alveolar: agudización de la insuficiencia respiratoria crónica en paciente previamente diagnosticado de restricción pulmonar debido a obesidad asociada e hipoventilación alveolar.
- Otras causas crónicas: agudización de la insuficiencia respiratoria crónica en pacientes con fracaso respiratorio crónico de etiologías diversas no englobables en las anteriores.
- **Tipo de IRA:** Variable categórica dicotómica. Según la etiología del fallo respiratorio y atendiendo a los antecedentes del paciente, se definen dos tipos de IRA: IRA “de novo” e IRCA. La IRA “de novo” se define cuando el episodio agudo de fracaso respiratorio se produce en un paciente previamente sin insuficiencia respiratoria, e IRCA cuando el episodio agudo se produce en un paciente con insuficiencia respiratoria crónica.
- **Edad:** Variable cuantitativa continua. 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.
- **Índice de masa corporal.** Variable cuantitativa continúa. Se calcula dividiendo el peso del paciente, en kilogramos, por la talla en metros cuadrados ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).
- **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 según la definición de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (347).
- **Fumador:** Variable categórica dicotómica definida por la presencia o no, al ingreso de consumo activo de tabaco.
- **Exfumador:** Variable categórica dicotómica definida por la de la suspensión del hábito tabáquico durante, como mínimo, los 12 meses previos al ingreso.
- **Índice de comorbilidad de Charlson.** Variable cuantitativa discreta. Se calcula el índice “clásico” valorándose las comorbilidades estudiadas en la publicación original (348)
- **Medicación depresora del sistema nervioso central:** Variable categorica dicotómica definida por la ingesta, en las 24 horas previas al inicio de la VNI, de drogas depresoras del sistema nervioso central.
- **Terapia de oxígeno inadecuada:** Variable categorica dicotómica definida por la indicacion de oxigenoterapia con una  $FiO_2 \geq 35\%$ , en un paciente con hipercapnia crónica al ingreso en el hospital presentando  $SpO_2 > 90\%$ .
- **SIDA:** Variable categórica dicotómica definida por la presencia o no, de diagnóstico previo de síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida.
- **Cáncer:** Variable categórica definida por la presencia de proceso neofornativo “no curado” como cáncer de órgano sólido diseminado, linfoma, leucemia, mieloma múltiple y síndrome mielodisplásico.
- **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 continua definida como los días 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 VNI utilizado
  - Ventilador ST-D™
  - Ventilador VISION™
  - Ventilador Carina™
- **Modo ventilatorio:** Variable categórica dicotómica definida como el modo ventilatorio utilizado durante la VNI:
  - CPAP
  - BiPAP
- **IPAP:** Variable cuantitativa continua. Se define como la presión positiva durante la inspiración medida en mmHg bajo VNI. En el estudio se determinan dos niveles de IPAP:
  - IPAP al inicio: Nivel de IPAP durante la primera hora de VNI
  - IPAP máxima: Nivel de IPAP más elevado durante la VNI
- **EPAP:** Variable cuantitativa continua. Definida como la presión positiva, medida en mmHg, programada al final de la espiración bajo VNI. En el estudio se determinan dos niveles de EPAP:
  - EPAP al inicio: Nivel de EPAP durante la primera hora de VNI
  - EPAP máxima: Nivel más elevado de EPAP durante la VNI
- **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 VNI
  - FiO<sub>2</sub> máxima: Nivel más elevado de FiO<sub>2</sub> durante la VNI
- **Días de VNI:** Variable cuantitativa continua. Definida por los días durante los cuales el paciente recibe VNI.
- **Horas de VNI:** Variable cuantitativa continua. Se define como el sumatorio del total de horas bajo tratamiento con VNI.

- **Escala de Coma de Glasgow (ECG):** Variable cuantitativa discreta definida por la puntuación, obtenida para valoración del nivel de conciencia. La medición se realiza en dos momentos durante el estudio:

- Al inicio de la VNI
- A la hora de iniciada la VNI

Mediante esta variable, los pacientes se categorizaban en dos grupos, pacientes en coma hipercápnico ( $ECG \leq 8$  puntos) y pacientes sin coma hipercápnico ( $ECG > 8$  puntos)

- **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 VNI
- A la hora de iniciada la VNI

- **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 VNI
- A la hora de iniciada la VNI

- **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 VNI
- A la hora de iniciada la VNI

- **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 VNI
- A la hora de iniciada la VNI

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

- Al inicio de la VNI



- A la hora de iniciada la VNI
- **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 VNI
  - A la hora de iniciada la VNI
- **Bicarbonato sérico:** Variable cuantitativa continua. Definida por el nivel de bicarbonato en suero medida en mEq/l. La medición se realiza en dos momentos del estudio:
  - Al inicio de la VNI
  - A la hora de iniciada la VNI
- **Complicaciones:** Variable categórica dicotómica definida por la aparición o no, de complicaciones derivadas del empleo de VNI. Las posibles complicaciones asociadas a VNI 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 por el paciente 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 VNI. Medición objetiva mediante visión directa.
  - **Broncoaspiración:** aspiración del contenido gástrico, tras vómito, en el aparato respiratorio inferior que condiciona un incremento de la sintomatología respiratoria. Medición objetiva mediante visión directa tras intubación endotraqueal en el paciente intubable y subjetiva en el paciente con ONI.
  - **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 objetiva.
  - **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, exploración clínica 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 VNI.
  - **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 Cardio-Respiratoria.
    - 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 VNI 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 VNI
  - máximo nivel de SOFA durante la estancia en UCI
- **Afectación cardiovascular:** Variable categórica definida en el contexto del índice SOFA. Para cada paciente se registró la peor puntuación obtenida para el sistema cardiovascular durante su estancia en UCI. Se ha registrado el nivel de afectación orgánica tanto durante el periodo de VNI como durante la estancia en UCI.
- **Afectación hematológica:** Variable categórica definida en el contexto del índice SOFA. Para cada paciente se registró la peor puntuación obtenida para los parámetros hematológicos durante su estancia en UCI. Se ha registrado el nivel de afectación orgánica tanto durante el periodo de VNI como durante la estancia en UCI.
- **Afectación hepática:** Variable categórica definida en el contexto del índice SOFA. Para cada paciente se registró la peor puntuación obtenida para la función hepática durante su estancia en UCI. Se ha registrado el nivel de afectación orgánica tanto durante el periodo de VNI como durante la estancia en UCI.
- **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 VNI como durante la estancia en UCI.
- **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 VNI como durante la estancia en UCI.

- **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 VNI como durante la estancia en UCI.
- **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 cardiaca 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 de VNI:** Variable cualitativa. Definida como nueva necesidad de VNI tras resolverse o mejorarse el episodio que motiva la aplicación de VNI. Puede producirse por la misma causa inicial del fallo respiratorio o una complicación.
- **Reingreso:** Variable categórica. Definida como la necesidad de un nuevo ingreso, debido a insuficiencia respiratoria, en la UCI tras ser dado de alta a planta y antes del alta hospitalaria.

- **Fracaso tardío:** Variable categórica. Definida como la aparición de nuevo episodio de insuficiencia respiratoria en un paciente tras mantenerse 48 horas asintomático.
- **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

Todas las variables analizadas han sido obtenidas de forma prospectiva, siguiendo un protocolo de recogida de variables mediante un cuadernillo de datos. Las variables demográficas y los datos al ingreso y a la hora de la terapia son recogidas inicialmente por uno o ambos de los médicos de guardia de UCI. Las variables evolutivas son recogidas por los médicos encargados de los pacientes con VNI. Las variables que precisan de una definición subjetiva (diagnóstico, complicaciones subjetivas) siempre se realizan de forma consensuada por el equipo médico de la UCI.

### III.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

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

El análisis de la relación entre dos variables categóricas se realizó mediante la prueba  $\chi^2$  de Pearson o el test exacto de Fisher, y el test  $\chi^2$  de tendencia lineal si al menos una de las variables estaba ordenada, y presentaba más de dos opciones.

La prueba de Kolmogorov-Smirnov fue utilizada 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. Así mismo, era 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.

Todos los análisis se realizaron mediante contraste bilateral, y se consideraron como significativos los valores de p igual o inferior a 0,05. Se exploró la relación entre variables para detectar variables relacionadas con la presencia de coma hipercápnico, así como para describir los factores relacionados con el éxito/fracaso de la terapia ventilatoria, así como para detectar las variables relacionadas con la evolución hospitalaria de los pacientes.

Por último, las variables que en el modelo univariante resultaron significativas, así como las consideradas fundamentales, o aquellas que habían sido detectadas en estudios previos como predictores independientes, tanto para el resultado de la terapia no invasiva, así como para la evolución hospitalaria de los pacientes, fueron incluidas en un modelo de regresión logística. De esta forma, fueron calculados las

odds ratio con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. 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 19.368 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, 7.991 (41,3%) no presentaban hipoxia, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> mayor de 400 o SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> mayor de 301 (grado 0 de la clasificación SOFA); 4.180 (21,6%) presentaban una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> entre 300 y 400 o SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> entre 221 y 330 (grado 1 de la clasificación SOFA); 3.261 (16,8%) la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> era entre 200 y 300 o SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> entre 142 y 220 (grado 2 de la clasificación SOFA); 2.973 (15,3%) tenían una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> entre 100 y 200 o SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> entre 67 y 141 (grado 3 de la clasificación SOFA); y, finalmente, 963 (5%) una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor de 100 o SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor de 67 (grado 4 de la clasificación SOFA).

De los 7.197 con insuficiencia respiratoria aguda (grado 2 a 4 de la clasificación SOFA) que inicialmente recibieron tratamiento con oxigenoterapia simple, fueron ventilados de forma invasiva 3.235 (45% de los que presentaban PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300), 3.422 (47,5%) recibieron ventilación no invasiva y 540 pacientes (7,5%) pudieron ser manejados únicamente con oxigenoterapia, incluido oxígeno a alto flujo con humidificación activa, sin precisar soporte ventilatorio. Durante la evolución en UCI, 1.212 (16,9%) pacientes recibieron ambas modalidades ventilatorias, de ellos 732 recibieron VMI tras fracaso de la VNI y 480 recibieron VNI post-extubación tras recibir inicialmente ventilación invasiva. Por tanto, 3.902 pacientes ingresados en UCI recibieron VNI (54,2% de los que presentaban insuficiencia respiratoria aguda grado 2 a 4 de la clasificación SOFA y 20,1% del total de ingresos en UCI).

Estos 3.902 ingresos en UCI que recibieron VNI durante su estancia, se corresponden con 3.842 pacientes, debido a que 60 pacientes han precisado reingreso para aplicar VNI. Además algunos pacientes han precisado varios episodios de VNI por diferente causa etiológica durante su estancia en UCI. Así, de

los episodios de VNI en UCI, 3.727 pacientes han recibido VNI en una sola ocasión, 110 pacientes a los que se les ha aplicado VNI en dos ocasiones y a 5 pacientes en tres ocasiones. Por tanto, los episodios de VNI analizados han sido 3.962, pero el análisis de la mortalidad hospitalaria se ha realizado sobre 3.842 pacientes.

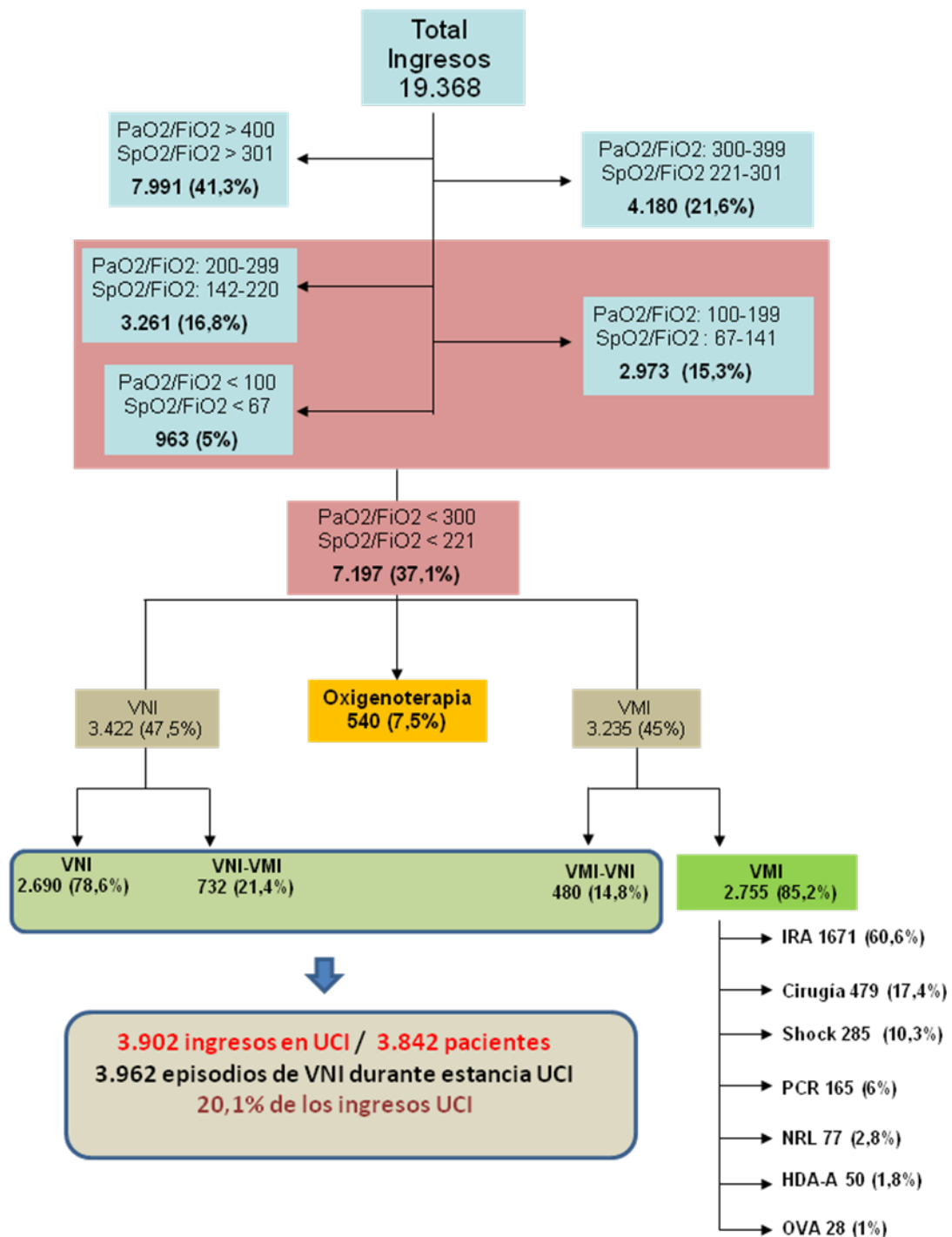


Figura 4. Distribución de los pacientes según la función respiratoria. (PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno; FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno; SpO<sub>2</sub>: Saturación arterial de oxígeno medida por pulsoximetría; VNI: ventilación no invasiva; VMI: Ventilación mecánica invasiva; VNI-VMI: Ventilación no invasiva inicial y posterior ventilación invasiva por fracaso; VMI-VNI: ventilación mecánica invasiva inicial y posterior VNI 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 del ingreso

La distribución de los pacientes estudiados según el momento, año y mes, de ingreso viene representada en la tabla 5. El porcentaje más elevado de pacientes ingresados ha sido durante el año 2003, con un 8% del total. En relación con los meses del año, el mayor porcentaje de pacientes ingresados se produce durante los meses de temperaturas más bajas, enero (10,9%), marzo (9,6%) y diciembre (8,9%); mientras que en verano, agosto (6,6%) y septiembre (7,4%), los ingresos disminuyeron.

Tabla 5. Distribución de los pacientes según el año y mes de estudio

Año Ingreso			Mes ingreso		
	n	%		n	%
1996	4	0,1	Enero	433	10,9
1997	112	2,8	Febrero	351	8,9
1998	124	3,1	Marzo	382	9,6
1999	177	4,5	Abril	332	8,4
2000	200	5	Mayo	323	8,2
2001	254	6,4	Junio	297	7,5
2002	260	6,6	Julio	299	7,5
2003	315	8	Agosto	261	6,6
2004	233	5,9	Septiembre	293	7,4
2005	244	6,5	Octubre	302	7,6
2006	277	7,5	Noviembre	335	8,5
2007	242	6,5	Diciembre	354	8,9
2008	256	6,9			
2009	237	6,4			
2010	265	7			
2011	269	7,2			
2012	254	6,7			
2013	239	6			

### IV.1.3. Etiología de la insuficiencia respiratoria aguda

La causa de la insuficiencia respiratoria, que motiva la necesidad de VNI, en los pacientes ingresados en UCI ha sido muy variada, agrupándose en 9 categorías (tabla 6).

Tabla 6. Etiología de la IRA que motiva la aplicación de VNI

Etiología		
	n	%
Neumonía	525	13,3
SDRA	260	6,8
EAPc	1088	27,5
Otras causas agudas	429	10,8
Post-extubación	581	14,7
EPOC	666	16,8
Asma	79	2
Obesidad mórbida	199	5
Otras causas crónicas	135	3,4

(SDRA: síndrome de distrés respiratorio del adulto; EAPc: edema agudo de pulmón cardiogénico; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica)

Los pacientes con neumonía mostraban un origen comunitario en 306 casos (58,3%), 70 (13,3%) de origen nosocomial, en 142 casos (27%) el paciente era inmunodeprimido y 7 eran neumonías relacionadas con cuidados sanitarios no relacionados con inmunodepresión. Se identificó germen en muestras orgánicas en 195 casos (37,1%). Trescientos sesenta y un pacientes habían recibido tratamiento antibiótico, previo al ingreso en UCI, y en los que se llegó a un diagnóstico etiológico, se consideró que el tratamiento era correcto en 175 casos (89,7%). La neumonía era unipulmonar, en el momento del inicio de la VNI, en 339 casos (64,6%) y en el resto afectaba a ambos pulmones. Se consideró que la infección afectaba, mediante estudio radiográfico simple, a un único lóbulo

pulmonar en 227 pacientes (43,2%) y multilobar en 298 (56,8%). Los gérmenes más frecuentemente aislados fueron: *Streptococcus pneumoniae* en 69 casos (35,4%), *Pseudomonas aeruginosa* en 19 ocasiones (9,7%) y *Legionella pneumophilla* en 16 pacientes (8,2%).

El SDRA era de etiología infeccioso en 178 casos (68,5%), secundario a traumatismo en 18 (6,9%) y se presentó tras una intervención quirúrgica en el periodo post-operatorio en 83 casos (31,9%).

En los pacientes con edema agudo de pulmón cardiogénico, predominaba la miocardiopatía como causa de la descompensación cardiaca, afectando a 694 pacientes (63,8%), seguida de valvulopatía en 106 casos (9,7%) y ambas en 75 pacientes (6,9%). La causa de descompensación cardiaca fue el síndrome coronario agudo en 453 casos (41,6%), seguida de emergencia hipertensiva en 365 (33,5%), taquiarritmia en 165 (15,1%), bradiarritmia en 55 (5,1%), infección en 11 casos (1%) y sin poder determinarse en 39 casos (3,6%), donde únicamente había afectación de la función diastólica en la ecografía cardiaca. En los pacientes a los que se les realizó ecocardiografía, presentaban un promedio en la fracción de eyección de ventrículo izquierdo de  $38 \pm 12\%$  con un rango entre 15 y 60%, Previo a su ingreso en UCI, 252 pacientes (23,1%) presentaban un estadio I de la clasificación de la NYHA, 435 (40%) en estadio II, 339 (31,2%) en estadio III y 62 pacientes (5,7%) en estadio IV.

Los pacientes con necesidad de VNI tras la extubación fueron 581, de ellos 382 (65,7%) lo requirieron por presentar IRA post-extubación, 76 (1,9%) como terapia para facilitación de weaning y 123 (21,1%) para prevenir el fracaso post-extubación en paciente de alto riesgo para su desarrollo. La patología que había llevado a la intubación mostraban una etiología muy diversa, predominando los pacientes con postoperatorio de patología abdominal (198 casos), edema agudo de pulmón (79 casos), EPOC descompensando (60 casos), neumonía (51 casos), parada cardiaca (25 casos), sepsis (19 casos), accidente cerebrovascular isquémico (13 casos) y el resto de casos era una miscelánea de diagnósticos muy diversos.

Los días de VM invasiva previa a la extubación fue de  $7,9 \pm 12,7$  con un rango entre 1 y 160 días, mediana 5 días (1Q: 2 y 3Q: 10 días). El tiempo medio entre la extubación y la necesidad de VNI fue de  $8,8 \pm 7,1$  horas, con un rango entre 1 y 37 horas, mediana de 7 horas (1Q: 4 y 3Q: 12 horas).

Los pacientes con diagnóstico de EPOC descompensada presentaban mayoritariamente bronquitis crónica (487 casos, 73,1%), tenían SAS asociado 145 casos (21,8%) y presentaban limitación al ejercicio previo a su ingreso en UCI, con disnea de reposo en 35 casos (5,3%), a mínimos esfuerzos en 377 casos (56,6%), a moderados esfuerzos en 211 casos (31,7%), a grandes esfuerzos en 40 casos (6%); en 3 casos (0,5%) no referían disnea previa al ingreso en UCI. Recibían oxigenoterapia domiciliaria 296 pacientes (44,4%). Habían precisado ingreso previo en hospital 524 pacientes (78%), y 289 ingreso hospitalario en el año previo (43,4%). Las causas principales de descompensación fueron: infección respiratoria en 468 casos (70,3%), seguido de insuficiencia cardíaca en 44 casos (6,6%). En 79 casos (11,9%) no se pudo determinar la causa de la exacerbación. En el momento de aplicar la VNI, la oxigenoterapia que recibía el paciente se consideró inadecuada en 60 (9%).

Los pacientes con asma habían sido diagnosticados de asma extrínseco en 30 casos (38%) e intrínseco en los 49 restantes. En 67 casos (84,8%) la forma de descompensación respiratoria fue un cuadro de estatus asmático que se desarrolló en horas/días, y en 12 casos fue un proceso asfíctico de instauración súbita.

Los pacientes diagnosticados de obesidad mórbida/hipoventilación alveolar fueron 199, en el 82,3% asociado a síndrome de apnea/hipoapnea relacionada con el sueño. El 37,7% precisaban oxigenoterapia domiciliaria. La situación previa al ingreso era de disnea de mínimos esfuerzos-reposo en 113 pacientes (56,7%), y 86 (43,2%) a moderados-grandes esfuerzos. Las principales causas de descompensación respiratoria fueron infecciosa en 129 casos (64,8%), cardíaca en 33 (16,6%), cirugía en 11 (5,5%), fármacos depresores de consciencia en 9 casos (4,5%), trauma en 6 casos (3%), infección no respiratoria en 4 casos (2%), un caso

por tromboembolismo de pulmon y otro por pancreatitis aguda, y, finalmente, en 5 casos no se pudo determinar la etiología de la descompensación. La presencia de oxigenoterapia considerada inadecuada antes de recibir VNI, la presentaban 5 pacientes (2,5%). El resto de pacientes estudiados formaba parte de una miscelánea de etiologías muy diversas donde predominaban la IRA de tipo agudo, hipoxémico, sobre las etiologías crónicas. En la tabla 7 vienen representadas la distribución de frecuencias de estos pacientes.

Tabla 7. Otras causas, agudas y crónicas, de IRA

Agudas			Crónicas		
	n	%	n	%	
Sepsis/Shock séptico	167	38,9	Cifoescoliosis	50	37
			Toracoplastia	24	17,8
Derrame pleural con atelectasia	59	13,8	Fibrosis pulmonar	28	20,7
Shock no séptico	27	6,3	Neuromuscular crónica	15	11,1
Neuromuscular Aguda	26	6,1	Bronquiectasias	11	8,1
Neoplasias	23	5,3	Neumopatía por esparto	4	3
TEP	20	4,7	Otras	3	2,2
Atelectasia	17	4			
Derrame pleural	13	3			
Fármacos/drogas	11	2,6			
Traumatismo	10	2,3			
Hemorragia alveolar	9	2,1			
Otros	47	11			

(TEP: tromboembolismo de pulmón)



Los pacientes con IRA “de novo” eran los más frecuentes, sumando 2.246 (56,7%), mientras que los 1.716 restantes se etiquetaron como IRC agudizadas (43,3%).

#### **IV.1.4. Características demográficas: Edad, género, IMC y nivel de gravedad**

La edad media de los pacientes estudiados era de  $69,6 \pm 14,5$  años con un rango entre 11 y 99, mediana de 73 (1Q: 65 y 3Q:79 años).

Predominaba el género masculino con 2.340 (59,1%) hombres y 1.622 (40,9%) mujeres. La edad media entre ambos difería significativamente, con mayor edad en las mujeres,  $71,4 \pm 14,7$  frente a  $68,4 \pm 14,2$  años los hombres ( $p < 0,001$ ).

El IMC medio de los pacientes ingresados era de  $29,5 \pm 5,8$  kg/m<sup>2</sup>, con un rango entre 16 y 57, mediana de 28 (1Q: 26 y 3Q: 31).

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  $22,1 \pm 7,4$ , con un rango entre 10 y 69, y una mediana de 21 (1Q: 17 y 3Q: 26). El valor medio del índice SAPS II era de  $45,1 \pm 14,5$ , con un rango entre 20 y 107 y una mediana de 42 (1Q: 35 y 3Q: 53).

#### **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 1.470 pacientes (37,1%), consumo de tabaco estaba presente en 759 (19,2%) y se definían como ex-fumador de más de 1 año 1.503 pacientes (37,9%). Antecedentes de patología cardio-respiratoria que motivaba insuficiencia respiratoria crónica lo mostraban 1.716 pacientes (43,3%), de los cuales 1.177 estaban diagnosticados de EPOC (29,7%), mientras que 339 (8,5%) tenían otras

patologías restrictivas o obstructivas respiratorias y 200 pacientes (5%) patología cardiaca que condicionaba insuficiencia respiratoria crónica.

Trescientos setenta pacientes (9,3%) estaban diagnosticados de alguna forma de cáncer no curado, 184 eran cáncer de órgano sólido diseminado (49,7%), 60 linfomas (16,2%), 90 leucemias (24,3%), 34 casos de mieloma múltiple (9,2%) y 2 caso (0,5%) de síndrome mielodisplásico. Había 35 casos de SIDA (0,9%) y en total, inmunosupresión lo presentaban 664 casos (16,8%), siendo 259 (6,5%) debido a fármaco inmunosupresores.

Doscientos veinte y nueve (5,8%) de los pacientes recibían medicación potencialmente depresora del sistema nervioso central al inicio de la VNI, siendo más frecuente en pacientes con IRA de “novo” (208 casos; 9,3%) que en IRCA (21 casos; 1,2%) [ $p < 0,001$ ]. De los pacientes con IRCA con retención crónica de PaCO<sub>2</sub>, 128 (7,6%) recibieron oxigenoterapia inadecuada con flujo de oxígeno excesivo.

El cálculo del índice de comorbilidad de Charlson muestra un valor de mediana de 2 puntos (1Q: 1 y 3Q: 3), el rango varía entre 0 y 18 puntos.

En el momento de recibir VNI, 721 pacientes (18,2%) estaban en situación de shock.

Orden de no intubación fue establecida en 998 pacientes (25,2%). El motivo para ello es mostrado en la tabla 8.

Tabla 8. Motivo para la aplicación de Orden de No Intubación

Motivo de ONI	n	%
Insuficiencia respiratoria crónica	430	43,1
Enfermedad neurológica crónica	172	17,2
Insuficiencia cardiaca congestiva	163	16,3
Cáncer diseminado	99	9,9
Enfermedad hematológica	57	5,7
Cirrosis	19	1,9
Miopatía	17	1,7
SIDA	6	0,6
Múltiples causas	35	3,5

(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 fue bastante homogénea, 2.151 (54,3%) procedían del área de urgencias y el resto, 1.811 (45,7%), de planta de hospitalización. Los pacientes procedentes de planta permanecieron en ella  $7,5 \pm 11$  días, rango entre 1 y 156, mediana de 3 (1Q: 1 y 3Q: 9 días), antes de su admisión en UCI.

#### IV.1.7. Ventiladores, modos, interfaz, parámetros ventilatorios y duración de la VNI

En el estudio fueron utilizados diferentes ventiladores, el ventilador BiPAP VISION en 3.493 pacientes (88,2%), el ventilador BiPAP ST-D en 458 (11,6%) y ventilador

Carina en 11 casos (0,3%). Al inicio de la terapia ventilatorio, el modo ventilatorio utilizado fue ventilación con doble nivel de presión (BIPAP) en 3.813 pacientes (96,2%) y en 149 (3,8%) se inició el apoyo ventilatorio mediante presión positiva continua de la vía aérea (CPAP). Al finalizar el soporte ventilatorio, el modo utilizado era BIPAP en 3.793 pacientes (95,7%) y CPAP en 169 (4,3%).

La interfaz utilizada al inicio fue la mascarilla orofacial en todos los casos. Durante la terapia ventilatoria, 120 pacientes (3%) precisaron mascarilla totalface, 70 (1,7%) mascarilla nasal y 30 pacientes (0,8%) recibieron terapia con Helmet.

Los parámetros ventilatorios utilizados al inicio (durante la primera hora) y los valores máximos alcanzados así como la duración de la VNI, en días y horas, están representados en la tabla 9.

Tabla 9. Parámetros Ventilatorios y duración de la VNI

	Media ± DE	Rango	Mediana	Cuartil 1º, 3º
IPAP inicio	15,1 ± 2	10-25	14	14,16
EPAP inicio	6,9 ± 1	4-13	7	6,7
FiO2 inicio	62 ± 21	28-100	50	50,70
IPAP máxima	17,5 ± 3,2	10-30	18	15,20
EPAP máxima	7,9 ± 1,5	4-15	7	7,9
FiO2 máxima	68 ± 22	28-100	60	50,100
Días de VNI	2,4 ± 2,2	1-39	2	1,3
Horas de VNI	34,3 ± 32,3	1-500	24	12,48

(DE: desviación estándar; IPAP: presión positiva inspiratoria en vía aérea; EPAP: presión positiva al final de espiración en respiración espontánea; FiO2: fracción inspirada de oxígeno; VNI: ventilación no invasiva)

#### IV.1.8. Parámetros hemodinámicos, respiratorios y gasométricos al inicio y a la hora de aplicación de VNI

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 VNI como a la hora de aplicada son mostrados en la tabla 10.

Tabla 10. Parámetros hemodinámicos, respiratorios y gasométricos al inicio y a la hora de aplicar VNI

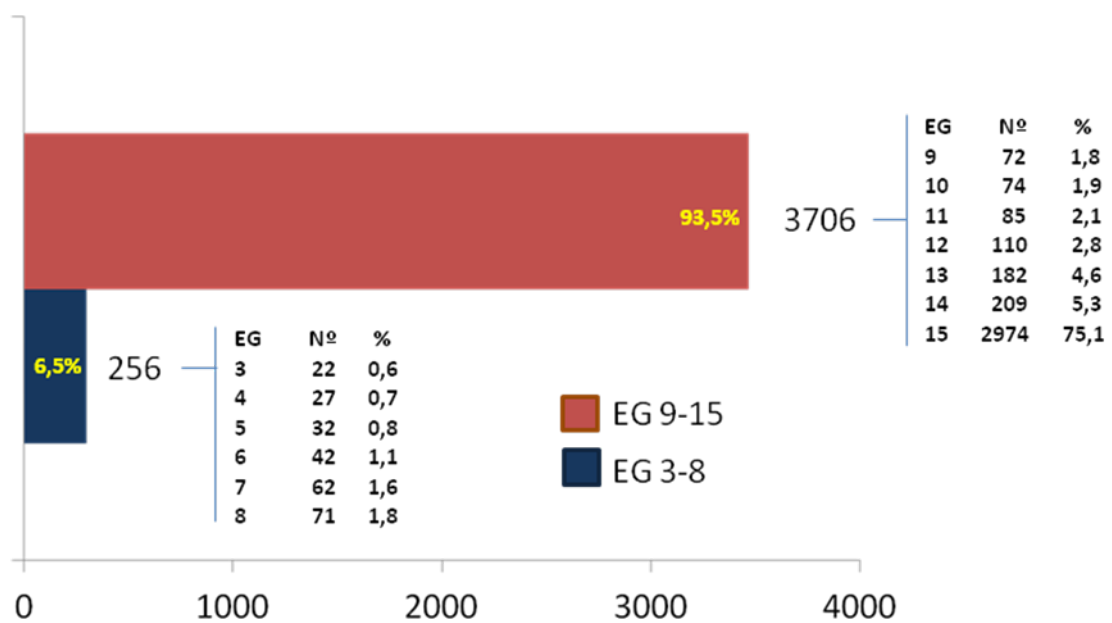
	Media ± DE	Rango	Mediana	p
TAm inicio	80 ± 21	30-180	80	
TAm 1 hora-VNI	75 ± 17	25-160	77	<0,001
FC inicio	103 ± 22	20-200	102	
FC 1 hora-VNI	99 ± 20	28-177	100	<0,001
pH inicio	7,30 ± 0,11	6,81-7,60	7,31	
pH 1 hora-VNI	7,34 ± 0,08	6,90-7,53	7,34	<0,001
PaCO2 inicio	58 ± 25	12-235	53	
PaCO2 1 hora-VNI	53 ± 21	11-200	46	<0,001
FR inicio	34 ± 7	6-60	35	
FR 1 hora-VNI	30 ± 5	15-55	30	<0,001
CO3H <sup>-</sup> inicio	26 ± 6	13-46	24	
CO3H <sup>-</sup> 1 hora-VNI	26 ± 7	9-48	25	0,121
PaO2/FiO2 inicio	151 ± 40	57-299	155	
PaO2/FiO2 1 hora-VNI	176 ± 41	60-400	177	<0,001

(DE: desviación estándar, TAm: presión arterial media, FC: frecuencia cardiaca, FR: frecuencia respiratoria, VNI: ventilación no invasiva)

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 VNI excepto el nivel del bicarbonato sérico.

#### IV.1.9. Estado de la función neurológica

La función neurológica de nuestros pacientes, medida mediante la ECG, muestra una puntuación media al inicio de la VNI de  $13,9 \pm 2,4$  puntos, rango entre 3 y 15 y mediana de 15 (1Q: 15 y 3Q: 15 puntos). A la hora de la terapia ventilatoria la puntuación media de ECG era de  $14,5 \pm 1,5$  ( $p < 0,001$ ). El número y porcentaje de pacientes según la puntuación de ECG al inicio del soporte ventilatorio no invasivo viene representado en la figura 5.



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

Figura 5. Distribución de los pacientes según la Escala Coma de Glasgow (EGC) al inicio de la VNI.

Los pacientes analizados fueron divididos en dos grupos, según presentaran coma hipercápnico al inicio de la VNI: 256 pacientes (6,5%) ingresados en UCI presentaban coma (GRUPO EGC 3-8) y el resto, 3.706 (93,5%) la EGC era mayor 8 puntos (GRUPO EGC 9-15).

De los 988 pacientes que presentaban una ECG < 15 al inicio de la terapia ventilatoria, 900 (91,1%) recuperaron totalmente la conciencia, con un tiempo medio para la recuperación de  $2,3 \pm 2,5$  horas, rango entre 1 y 24 horas, mediana 2 horas (1Q: 1 y 3Q: 3 horas).

De los 256 pacientes en coma hipercápnico, 223 (87,1%) recuperaron totalmente la conciencia con la VNI, con un tiempo medio para alcanzar 15 puntos en la ECG de  $4,2 \pm 3,3$  horas, rango entre 1 y 24 horas, mediana de 3 horas (1Q: 2 y 3Q: 5 horas).

Los 256 pacientes ingresados en UCI en coma hipercápnico se corresponden con 251 pacientes con ingreso hospitalario, ya que 5 pacientes reingresaron en UCI con un nuevo episodio de coma hipercápnico.

#### **IV.1.10. Complicaciones relacionadas con VNI**

Las complicaciones relacionadas con la aplicación de la VNI fueron frecuentes. Mil trescientos nueve pacientes (33%) presentaron, al menos, una complicación. Setecientos setenta y seis (19,6%) presentaron una complicación, 327 (8,3%) presentaron dos, 130 (3,3%) presentaron tres, 53 (1,3%) presentaron cuatro, 20 pacientes (0,5%) presentaron cinco, y un paciente presentó 6 complicaciones.

Los tipos de complicación y los porcentajes de presentación de las mismas están representados en la tabla 11. Las más importantes por su frecuencia fueron el desarrollo de lesiones cutáneas en la zona de aplicación de la mascarilla que se objetivó en 1.078 pacientes (27,2%) y la irritación ocular en 430 (10,9%). Entre las más importantes destacan por su gravedad, la infección pulmonar en el 1,4%, vómitos en 35 pacientes (0,9%), con 12 casos de broncoaspiración (0,3%) y 21 casos (0,5%) de neumotórax, de ellos 9 tras realizar toracocentesis.

Tabla 11. Complicaciones relacionadas con la VNI

Complicaciones	n	%
Lesión nasofrontal	1078	27,2
Irritación ocular	430	10,9
Distensión gástrica	149	3,8
Vómitos	35	0,9
Broncoaspiración	12	0,3
SCA	16	0,4
Tapón mucoso	7	0,2
Claustrofobia	293	7,4
Intolerancia total	59	1,5
Neumotórax	21	0,5
Infección pulmonar	55	1,4

(SCA: Síndrome coronario agudo)

El número de complicaciones por paciente fue de  $0,5 \pm 0,9$ , con un rango entre 0 y 6; mediana de 0 (1Q: 0 y 3Q: 1).

#### IV.1.11. Evolución de los pacientes

##### IV.1.11.1. Éxito de la VNI y necesidad de intubación endotraqueal

El éxito de la VNI se consiguió en 2.800 pacientes (70,7%) y fracasó en 1.162 (29,3%). De estos últimos, 732 casos fueron intubados y 430 murieron sin intubar, al presentar orden de no intubación. En los pacientes intubados, la persistencia o



empeoramiento de la insuficiencia respiratoria aguda fue la causa más frecuente de intubación, siendo el motivo fundamental en 518 pacientes (70,8%), seguida de shock refractario a tratamiento en 112 pacientes (15,3%), imposibilidad de manejar de forma conveniente las secreciones respiratoria en 50 casos (5,8%), la intolerancia total a la VNI en 20 pacientes (2,7%), 14 presentaron parada cardiaca durante la VNI (1,9%), 13 pacientes (1,8%) tuvieron que ser intubados al precisar intervención quirúrgica (1,7%), y 5 pacientes por otras causas, dos presentaron coma estructural (uno debido a hemorragia intracraneal y otro a isquemia cerebral), un caso por estatus epiléptico, un caso por hemoptisis masiva y finalmente otro por hematemesis.

La duración media de la ventilación mecánica invasiva fue de  $13,3 \pm 19,2$  días, con un rango entre 1 y 170, mediana de 7 días (1Q: 3 y 3Q: 16 días).

El promedio de días entre inicio de VNI e intubación fue de  $2,1 \pm 2$  días, rango entre 1 y 20, mediana de 1 día (1Q: 1 y 3Q: 3 días).

#### **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 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  $7,2 \pm 4,5$  con un rango entre 2 y 24, mediana de 6 (1Q: 3 y 3Q: 6 puntos).

Durante el periodo de VNI, el índice SOFA fue de  $6,2 \pm 3,8$ , con un rango entre 2 y 22, mediana de 5 (1Q: 3 y 3Q: 8 puntos).

El número de órganos afectados, durante toda la estancia como en VNI así como la gradación de la afectación vienen representados en la tabla 12.

Tabla 12. Número de órganos y gradación de SDOM durante la evolución

	Periodo VNI		Toda la estancia	
	n	%	n	%
<b>Nº Órganos</b>				
1	1334	33,7	1114	28,1
2	1126	28,4	1047	26,4
3	716	18,1	715	18
4	506	12,8	609	15,4
5	197	5	320	8,1
6	83	2,1	157	4
<b>Respiratorio</b>				
2	240	6,1	247	6,2
3	2806	70,8	2564	64,7
4	916	23,1	1151	29,1
<b>Hemodinámico</b>				
0	2369	59,8	2086	52,7
1	434	11	340	8,6
2	259	6,5	200	5
3	194	4,9	237	6,0
4	706	17,8	1099	27,7
<b>Renal</b>				
0	2604	65,7	2349	59,3
1	602	15,2	560	14,1
2	328	8,3	385	9,7
3	222	5,6	278	7
4	206	5,2	390	9,8
<b>Hepático</b>				
0	3719	93,9	3552	89,7
1	116	2,9	168	4,2
2	99	2,5	180	4,5
3	25	0,6	51	1,3
4	3	0,1	11	0,3
<b>Hematológico</b>				
0	3138	79,2	2911	73,5
1	428	10,8	447	11,3
2	246	6,2	341	8,6
3	117	3	212	5,4
4	33	0,8	51	1,3
<b>Neurológico</b>				
0	2604	65,7	2450	63,3
1	463	11,7	375	9,5
2	357	9	402	10,1
3	316	8	375	9,5
4	222	5,6	360	9,1

(SDOM: síndrome de disfunción orgánica múltiple; VNI: ventilación no invasiva)

#### **IV.1.11.3. Necesidad de múltiples episodios de VNI, reingreso en UCI y fracaso respiratorio tardío**

De los episodios de VNI analizados, 3.727 pacientes han recibido VNI en una sola ocasión, 110 pacientes se les ha aplicado VNI en dos ocasiones y a 5 pacientes en tres ocasiones. Por tanto 120 episodios de fracaso respiratorio tratado con VNI han sido realizados en pacientes con necesidad previa de VNI. De ellos en 22 casos ha sido por IRA post-extubación en paciente en los que previamente había fracasado la VNI y 98 casos de fracaso respiratorio tardío en paciente con insuficiencia respiratoria crónica.

Los reingresos han sido 123, de ellos 98 han sido por fracaso respiratorio tardío en pacientes con IRCA y 25 en pacientes con IRA de novo y nueva complicación en planta.

#### **IV.1.11.4. Supervivencia de los pacientes**

La evolución en la UCI muestra 3.170 pacientes dados de alta vivos (80%) y 792 fallecidos (20%). La duración de la estancia en UCI fue de  $8,4 \pm 13,7$  días con un rango entre 0 y 228, mediana de 4 días (1Q: 3 y 3Q: 9 días).

Al alta hospitalaria, 2.752 pacientes fueron dados de alta vivos (71,6%) y 1090 fallecidos (28,4%). La estancia hospitalaria fue de  $20,6 \pm 22,6$  días con un rango entre 0 y 554, mediana de 15 días (1Q: 9 y 3Q: 24 días).

## **IV.2. COMPARACIÓN ENTRE LOS PACIENTES SEGÚN PRESENTARAN COMA HIPERCÁPNICO AL INICIO DE LA VNI**

### **IV.2.1. Fecha de ingreso**

La relación entre el momento de ingreso y los pacientes, atendiendo al nivel de conciencia, están representadas en la tabla 13.

Durante los primeros años del estudio, predominaban los pacientes que ingresaban en situación de coma. El porcentaje más elevado fue durante el año 1998 cuando el 14,5% de los pacientes presentaban coma hipercápnico. Durante los últimos años, y con excepción del año 2004, el porcentaje de pacientes en coma ha ido disminuyendo de forma progresiva hasta el año 2013, donde únicamente el 2,1% de los pacientes presentaban  $\leq 8$  puntos en la ECG en el momento de iniciar la terapia ventilatoria.

Tabla 13. Comparación entre los dos grupos de estudios según el año de ingreso

	ECG 3-8 (n:256)		ECG 9-15 (n:3.706)		p
<b>Año</b>	n	%	n	%	<b>&lt;0,001</b>
1996	0	0	4	100	
1997	10	8,9	102	91,1	
1998	18	14,5	106	85,5	
1999	19	10,7	158	89,3	
2000	19	9,5	181	90,5	
2001	19	7,5	235	92,5	
2002	20	7,7	240	92,3	
2003	22	7	293	93	
2004	25	10,7	208	89,3	
2005	16	6,6	228	93,4	
2006	18	6,5	259	93,5	
2007	10	4,1	232	95,9	
2008	15	5,9	241	94,1	
2009	12	5,1	225	94,9	
2010	10	3,8	255	96,2	
2011	10	3,7	259	96,3	
2012	8	3,1	246	96,9	
2013	5	2,1	234	97,9	

(% sobre filas. ECG: escala de coma de Glasgow)

De forma similar, también, se encuentra variabilidad según el mes de ingreso hospitalario, aunque sin alcanzar significación estadística, con un máximo durante los meses de marzo y agosto. Los meses con menos ingresos de pacientes en coma hipercápnico fueron los de septiembre, octubre y diciembre (tabla 14)

Tabla 14. Comparación entre los dos grupos de estudio según el mes de ingreso

Mes	ECG 3-8 (n:256)		ECG 9-15 (n:3.706)		p
	n	%	n	%	
Enero	30	6,9	403	93,1	<b>0,098</b>
Febrero	25	7,1	326	92,9	
Marzo	33	8,6	349	91,4	
Abril	22	6,6	310	93,4	
Mayo	19	5,9	304	94,1	
Junio	17	5,7	280	93,6	
Julio	19	6,4	280	93,6	
Agosto	20	7,7	241	92,3	
Septiembre	15	5,1	278	94,9	
Octubre	16	5,3	286	94,7	
Noviembre	23	6,9	312	93,1	
Diciembre	17	4,8	337	95,2	

(% sobre filas. ECG: escala de coma de Glasgow)

#### IV.2.2. Etiología de la insuficiencia respiratoria aguda

La relación entre la etiología del proceso respiratorio y la presencia de coma, al inicio de la VNI, esta representada en la tabla 15.

Existe una clara relación entre la presencia de coma hipercápnico al ingreso y las etiologías crónicas del fallo respiratorio. Los porcentajes más elevados de coma se observa en los pacientes diagnosticados de EPOC, síndrome de obesidad/hipoventilación y otras etiologías crónicas.

Tabla 15. Comparación entre los dos grupos de estudio según la causa de la IRA

	ECG 3-8) (n:256)		ECG 9-15 (n:3.706)		p
	n	%	n	%	
<b>Etiología</b>					<b>&lt;0,001</b>
Neumonía	18	3,4	507	96,6	
SDRA	7	2,7	253	97,3	
EAPc	50	4,6	1038	95,4	
Otras agudas	18	4,2	411	95,4	
Post-extubación	2	0,3	579	99,7	
EPOC	113	17	553	83	
Asma	5	6,3	74	93,7	
Obesidad mórbida	30	15,1	169	84,9	
Otras crónicas	13	9,6	122	90,4	
<b>Tipo IRA</b>					<b>&lt;0,001</b>
“De novo”	60	2,7	2186	97,3	
IRCA	196	11,4	1520	88,6	

(Etiología; % sobre columnas. Tipo IRA: % sobre filas. ECG: escala de coma de Glasgow. SDRA: síndrome de distrés respiratorio del adulto, EAPc:Edema agudo de pulmón cardiogénico, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, IRA: insuficiencia respiratoria aguda; IRCA: insuficiencia respiratoria crónica agudizada)

### IV.2.3. Características demográficas: Género, edad, IMC y nivel de gravedad

No se encuentra una relación entre el género y la presencia de coma al ingreso ( $p = 0,875$ ). De los pacientes en coma, 150 (58,6%) eran hombres y 106 (41,4%) mujeres, y de los que no presentaban coma 2.190 (59,1%) y 1.516 (40,9%) respectivamente.

La edad media difería significativamente entre los dos grupos de pacientes. Los pacientes en coma, tenían más edad que los que presentaban mejor estado de conciencia,  $74,2 \pm 9,5$  y  $69,3 \pm 14,7$  años, respectivamente ( $p < 0,001$ ). EL IMC era mayor en los pacientes con peor estado neurológico,  $31,1 \pm 6,1$  frente a  $29,3 \pm 5,7$   $\text{kg}/\text{m}^2$  ( $p < 0,001$ ). Lógicamente, también los índices de gravedad utilizados eran más elevados en los pacientes en coma. El índice APACHE II mostraba valores medios de  $28,6 \pm 6,8$  frente a  $21,6 \pm 7,2$  ( $p < 0,001$ ), y el índice SAPS II  $54,6 \pm 13,6$  frente a  $44,5 \pm 14,4$  ( $p < 0,001$ ).

### IV.2.4. Antecedentes y comorbilidad

Entre los antecedentes y comorbilidades analizadas, ninguna difería su frecuencia en los dos grupos de pacientes, excepto la presencia de patología respiratoria crónica y antecedente de neoplasia no curada. En el grupo con un menor nivel en la ECG, la patología respiratoria crónica lo presentaban 196 pacientes (76,6%) mientras que en el grupo con mayor puntuación, la presentaban 1.517 de los pacientes (40,9%) [ $p < 0,001$ ]. Entre los pacientes con coma hipercápnico, el cáncer no curado lo presentaban 12 pacientes (4,7%) y entre los que tenían un mejor nivel de conciencia 358 (9,7%) [ $p = 0,008$ ].

Entre las otras comorbilidades estudiadas, ni la presencia de diabetes (34% frente a 37,3%;  $p = 0,286$ ), inmunosupresión (13,7% frente a 17%;  $p = 0,171$ ), SIDA (0% frente a 0,9%;  $p = 0,167$ ), tabaquismo activo (20,7% frente a 19,1%;  $p = 0,516$ ),



estado de exfumador (44,8% frente a 47,1%;  $p = 0,561$ ) e ingesta de medicación depresora central (4% frente a 5,7%;  $p = 0,309$ ) difería en los dos grupos.

En los pacientes que presentaban IRA hipercápnica, la terapia con oxigenoterapia inadecuada era mas frecuente en los pacientes en coma (42 casos; 21,5%) que en los que presentaban mejor nivel de conciencia (86 casos; 5,8%) [ $p < 0,001$ ].

El índice de comorbilidad de Charlson difería entre los dos grupos ( $p < 0,001$ ), la mediana en el grupo de pacientes en coma era 2 (1Q = 2 y 3Q = 3), y mediana de 2 (1Q = 1 y 3Q = 3) en el grupo con mejor estado neurológico.

La presencia de shock en el momento de iniciar la VNI era más frecuente en los pacientes con mejor nivel de conciencia, 686 (18,5%) de este grupo lo presentaban frente a 35 (13,7%) de los pacientes del grupo ECG 3-8 ( $p = 0,052$ ).

La presencia de orden de no intubación era más frecuente en los pacientes en coma ( $p = 0,006$ ), de éstos, 83 (32,4%) presentaban ONI mientras que la presentaban 915 (24,7%) de los pacientes con mejor nivel de conciencia.

#### **IV.2.5. Procedencia de los pacientes**

No existía diferencia significativa entre las variables presencia de coma hipercápnico y procedencia de los pacientes ( $p = 0,153$ ). Entre los pacientes con ECG 3-8, 150 (58,6%) procedían del área de urgencias del hospital y 106 (41,4%) de planta de hospitalización, mientras que de los que tenían una ECG 9-15, eran 2.001 (54%) y 1.705 (46%), respectivamente.

Entre los pacientes que ingresan en UCI procedentes de la planta de hospitalización, el tiempo transcurridos entre el ingreso en el hospital y el inicio de la VNI fue de  $6,1 \pm 9,5$  días en el grupo de pacientes en coma, con una mediana de 3 días (1Q = 1 y 3Q = 3 días). En los pacientes con ECG > 8 el promedio de días

de estancia en planta antes de ingresar en UCI era de  $7,2 \pm 11$ , mediana 4 días (1Q= 1 y 3Q = 4 días) [p = 0,235].

#### **IV.2.6. Ventiladores, modos, parámetros ventilatorios y duración de la VNI**

El tipo de ventilador, modo ventilatorio, parámetros utilizados y la duración de la VNI se relacionaron de forma significativa con el tipo de paciente, según el estado neurológico (tabla 16).

Los pacientes en coma fueron ventilados más frecuentemente con el ventilador BiPAP ST-D que los que mostraban mejor nivel de conciencia, ventilador más frecuentemente usado en los primeros años del estudio, y ningún paciente en coma recibió el ventilador Carina (p = 0,006).

Todos los pacientes en coma hipercápnico fueron ventilados en modo con doble nivel de presión y únicamente el 4,5% de los pacientes con ECG más elevada recibieron CPAP como modo ventilatorio final.

El nivel de IPAP máximo utilizado en el grupo de pacientes en coma fue más elevado, de forma significativa, que el nivel de IPAP de los pacientes con mejor nivel de conciencia, El nivel de EPAP máximo no varió entre los dos grupos de pacientes. El nivel de FiO<sub>2</sub> máxima fue ligeramente superior en pacientes en coma con respecto a los que presentaban mejor nivel de conciencia.

Tampoco mostró diferencias significativas la duración de la VNI, tanto los días como las horas que precisaron de terapia no invasiva fue similar en ambos grupos.

Tabla 16. Ventilador, modos y parámetros ventilatorios utilizados en los dos grupos de estudio

	ECG 3-8 (n:256)		ECG 9-15 (n:3.706)		p
	n	%	n	%	
<b>Tipo ventilador</b>					<b>0,006</b>
ST-D	45	17,6	413	11,1	
VISION	211	82,4	3282	88,6	
Carina	0		11	0,3	
<b>Modo Inicial</b>					<b>0,001</b>
CPAP	0	0	149	4	
BiPAP	256	100	3557	96	
<b>Modo Final</b>					<b>0,002</b>
CPAP	1	0,4	168	4,5	
BiPAP	255	99,6	3538	95,5	
<b>Parámetros</b>					
IPAP inicio	19,1 ± 1,8		14,8 ± 1,7		<b>&lt;0,001</b>
EPAP inicio	7,2 ± 0,9		6,9 ± 0,9		<b>&lt;0,001</b>
FiO2 inicio	70,7 ± 24,3		60,8 ± 19,7		<b>&lt;0,001</b>
IPAP máxima	21,5 ± 3,3		17,2 ± 3,1		<b>&lt;0,001</b>
EPAP máxima	7,8 ± 1,3		7,9 ± 1,6		<b>0,759</b>
FiO2 máxima	74,1 ± 23,9		67,4 ± 21,7		<b>&lt;0,001</b>
<b>Duración VNI</b>					
Días VNI	2,4 ± 1,7		2,4 ± 2,3		<b>0,830</b>
Horas VNI	33,9 ± 27,4		34,4 ± 32,6		<b>0,850</b>

(% sobre columnas. ECG: escala de coma de Glasgow;CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; BiPAP: ventilación a dos niveles de presión;EPAP: presión positiva al final de espiración en respiración espontánea; IPAP: presión positiva inspiratoria en vía aérea; FiO2: fracción inspirada de oxígeno;VNI: ventilación no invasiva)

#### **IV.2.7. Parámetros neurológicos, hemodinámicos, respiratorios y gasométricos al inicio y a la hora de aplicación de VNI**

Los pacientes en coma hipercápnico presentaban parámetros neurológicos, respiratorios y gasométricos al inicio de la VNI más alterados que los pacientes con mejor nivel de conciencia (tabla 17).

Obviamente, el nivel de pH y PCO<sub>2</sub> arterial eran muy diferentes en los dos grupos. En los pacientes en coma, el valor medio de pH arterial al inicio de la VNI era de 7,10 con PaCO<sub>2</sub> de 105 mmHg, lo que conllevaba a una puntuación de la ECG de 6 de media, muy diferentes de los valores de los pacientes con mejor estado de conciencia con niveles cercanos a la normalidad en estos parámetros. Únicamente la frecuencia respiratoria al ingreso estaba más alterada en los pacientes con ECG 9-15, debido a que los pacientes en coma muchas veces presentan bradipnea al ingreso. Aunque con significación estadística, la oxigenación de los pacientes, analizada mediante la ratio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> al inicio era muy parecida, con únicamente 14 puntos de diferencia entre los dos grupos y el mismo valor medio a la hora de recibir soporte no invasivo.

Los parámetros hemodinámicos analizados no muestran muchas diferencias. La frecuencia cardiaca era similar tanto al inicio como la hora de terapia, y la presión arterial media, aun con significación estadística, variaba únicamente en 5 mmHg al inicio y 2 mmHg a la hora.

La comparación de cada una de las variables, en los dos grupos, entre el inicio y la hora de terapia ventilatoria, mostraba claramente diferencias significativas en todos los parámetros analizados excepto en la frecuencia respiratoria y el bicarbonato sérico del grupo de coma hipercápnico.

Tabla 17. Comparación de los parámetros neurológicos, hemodinámicos y respiratorios entre los dos grupos de estudio y entre el inicio y la hora de terapia ventilatoria

	<b>ECG 3-8 (n:256)</b>	<b>ECG 9-15 (n:3.706)</b>	<b>p</b>
ECG ingreso	6,2 ± 1,6	14,4 ± 1,3	<b>&lt;0,001</b>
ECG 1 hora-VNI	10,4 ± 2,7 <b>p&lt;0,001</b>	14,8 ± 0,8 <b>p&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
FC ingreso	101 ± 23	103 ± 21	<b>0,182</b>
FC 1 hora-VNI	99 ± 20 <b>p = 0,002</b>	99 ± 20 <b>p &lt;0,001</b>	<b>0,478</b>
TAm ingreso	84 ± 23	79 ± 21	<b>&lt;0,001</b>
TAm 1 hora-VNI	77 ± 16 <b>p&lt;0,001</b>	75 ± 16 <b>p &lt;0,001</b>	<b>0,019</b>
pH ingreso	7,10 ± 0,08	7,31 ± 0,10	<b>&lt;0,001</b>
pH 1 hora-VNI	7,19 ± 0,07 <b>p &lt; 0,001</b>	7,33 ± 0,07 <b>p &lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
PaCO2 ingreso	105 ± 22	55 ± 22	<b>&lt;0,001</b>
PaCO2 1 hora-VNI	84 ± 23 <b>p &lt; 0,001</b>	51 ± 19 <b>p &lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
FR ingreso	28 ± 12	35 ± 6	<b>&lt;0,001</b>
FR 1 hora-VNI	28 ± 5 <b>p = 0,610</b>	30 ± 5 <b>p &lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
CO3H ingreso	29 ± 5	25 ± 5	<b>&lt;0,001</b>
CO3H 1 hora-VNI	30 ± 7 <b>p = 0,101</b>	26 ± 7 <b>p &lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
PaO2/FiO2 ingreso	138 ± 23	152 ± 40	<b>0,004</b>
PaO2/FiO2 1 hora-VNI	176 ± 44 <b>p &lt;0,001</b>	176 ± 41 <b>p &lt;0,001</b>	<b>0,927</b>

(ECG: escala de coma de Glasgow; TAm: presión arterial media; FC: frecuencia cardiaca; FR: frecuencia respiratoria)

#### **IV.2.8. Complicaciones relacionadas con la VNI**

Las complicaciones relacionadas con la VNI fueron similares en los pacientes de ambos grupos (tabla 18). El porcentaje de pacientes con complicaciones fue del 35,2% en el grupo de pacientes en coma y 32,9% en el grupo con mejor nivel de conciencia ( $p = 0,456$ ). También fue similar el número de complicaciones por paciente ( $p = 0,739$ ).

La mayoría de las complicaciones relacionadas con la VNI, de forma individual, tampoco se relacionaba con el nivel de conciencia al inicio de la VNI, únicamente hay una tendencia a aumentar el número de pacientes con distensión abdominal y vómitos en el grupo de pacientes en coma. Sin embargo, ni la broncoaspiración ni la infección pulmonar difería en ambos grupos.

Tabla 18. Complicaciones relacionadas con VNI entre los dos grupos de estudio

	ECG 3-8 (n:256)		ECG 9-15 (n:3.706)		p
	n	%	n	%	
Pacientes con complicaciones	90	35,2	1219	32,9	<b>0,456</b>
Lesión cutánea nasofrontal	74	28,9	1004	27,1	<b>0,528</b>
Irritación ocular	30	11,7	400	10,8	<b>0,645</b>
Distensión gástrica	15	5,9	134	3,6	<b>0,068</b>
Vómitos	5	2	30	0,8	<b>0,072</b>
Broncoaspiración	2	0,8	10	0,3	<b>0,179</b>
SCA	0		16	0,4	<b>0,620</b>
Tapón mucoso	0		7	0,2	<b>1,000</b>
Claustrofobia	15	5,9	278	7,5	<b>0,332</b>
Intolerancia total	1	0,4	58	1,6	<b>0,180</b>
Neumotórax	1	0,4	20	0,5	<b>1,000</b>
Infección pulmonar	1	0,4	54	1,3	<b>0,262</b>
Número complicaciones					<b>0,739</b>
0	166	64,8	2487	67,1	
1	53	20,7	721	19,5	
2	24	9,4	304	8,2	
3	11	4,3	120	3,2	
4	1	0,4	52	1,4	
5	0		20	0,5	
6	1	0,4	0		

(% sobre columnas. ECG: escala de coma de Glasgow; SCA: síndrome coronario agudo).

#### IV.2.9. Evolución de los pacientes.

##### IV.2.9.1. Necesidad de intubación endotraqueal, desarrollo de síndrome de disfunción orgánica múltiple y éxito de la VNI

La necesidad de intubación endotraqueal mostró diferencias significativas en los dos grupos de estudio ( $p = 0,004$ ), así, en los pacientes con peor estado de conciencia 30 (11,7%) fueron intubados y 702 (18,9%) en grupo con ECG 9-15. La

causa que motiva la intubación orotraqueal no difería en ambos grupos de forma significativa ( $p = 0,364$ ) [tabla 19], pese a ello algunas diferencias se observa entre los 2 grupos. La persistencia o empeoramiento de la insuficiencia respiratoria era prácticamente similar en ambos grupos, no así la presencia de shock refractario como motivo de intubación, que fue más frecuente en el grupo con mejor estado de consciencia. Mientras que el grupo de pacientes en coma no se produjo ninguna parada cardíaca en el curso de la ventilación, en el grupo con ECG más elevado hubo 14 pacientes que presentaron parada cardíaca durante el soporte ventilatorio no invasivo.

Tabla 19. Motivo para intubación orotraqueal en los dos grupos de estudio

	ECG 3-8 (n:30)		ECG 9-15 (n:702)		p
	n	%	n	%	
					<b>0,364</b>
IRA	23	76,7	495	70,5	
Shock	2	6,7	110	15,7	
Manejo secreciones	3	10	47	6,7	
Claustrofobia/ Intolerancia	1	3,3	19	2,7	
Cirugía	0		13	1,8	
PCR	0		14	2	
Otras	1	3,3	4	0,6	

(% sobre columnas. ECG: escala de coma de Glasgow; IRA: insuficiencia respiratoria aguda; PCR: parada cardiorespiratoria)

El grado de disfunción orgánica múltiple durante el periodo de VNI, medido mediante el índice SOFA en su nivel máximo, fue diferente en ambos grupos (ECG 3-8:  $8,3 \pm 3,2$  y ECG 9-15:  $6 \pm 3,8$ ;  $p < 0,001$ ). Esta diferencia persistía al analizar el índice SOFA durante toda la estancia, donde los valores eran en el grupo ECG 3-8:



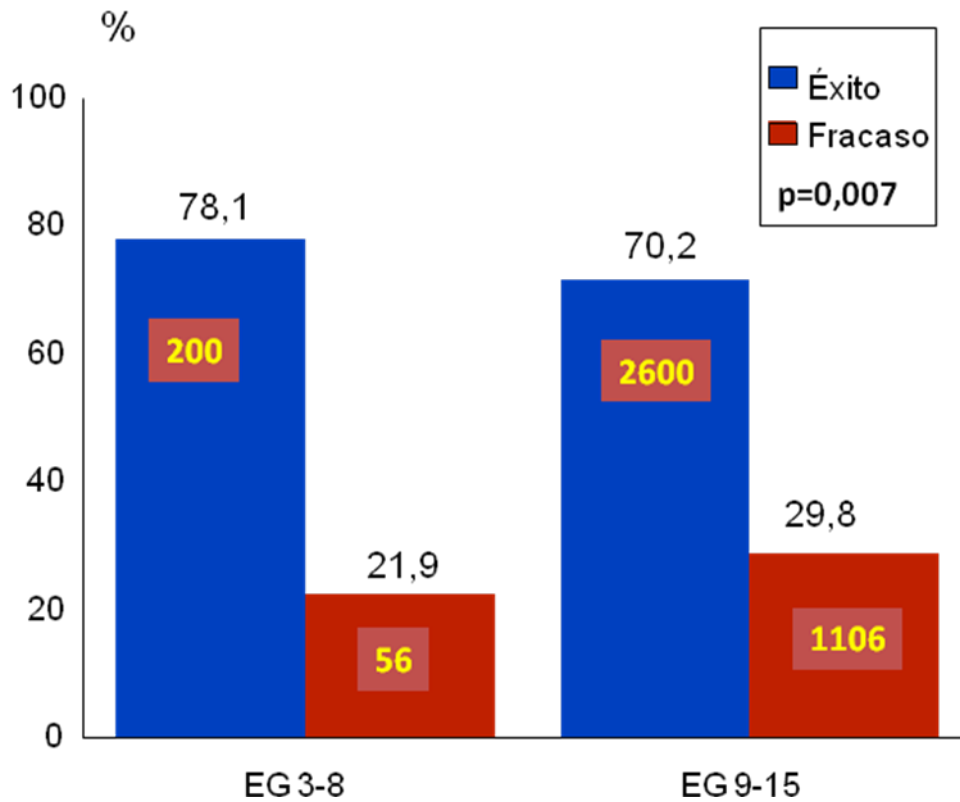
8,7 ± 3,6, y en el grupo con mejor nivel de conciencia: 7,2 ± 4,6 (p < 0,001). Además, la distribución de frecuencias de la gradación de la afectación orgánica fue significativamente diferente en ambos grupos, presentando mayor número de órganos afectados los pacientes en coma hipercápnico (tabla 20).

Tabla 20. Afectación orgánica en el periodo de VNI y durante toda la estancia en los dos grupos de estudio

	ECG 3-8 (n:256)		ECG 9-15 (n:3.706)		p	ECG 3-8 (n:256)		ECG 9-15 (n:3.706)		p
	VNI					Toda la Estancia				
	n	%	n	%		n	%	n	%	
Nº Órganos					<0,001					<0,001
1	0		1331	35,9		0		1111	30	
2	122	47,7	1007	27,2		119	46,5	931	25,1	
3	69	27	647	17,5		67	26,2	648	17,5	
4	48	18,8	458	12,4		47	18,4	562	15,2	
5	12	4,7	185	5		16	6,3	304	8,2	
6	5	2	78	2,1		7	2,7	150	4	

(% sobre columnas. ECG: escala de coma de Glasgow; VNI: ventilación no invasiva)

El éxito de la VNI se consiguió en 200 (78,1%) pacientes del grupo ECG 3-8 y en 2.600 (70,2%) del grupo ECG 9-15 ( $p = 0,007$ ) [figura 6].



(ECG: escala de coma de Glasgow; %: porcentaje)

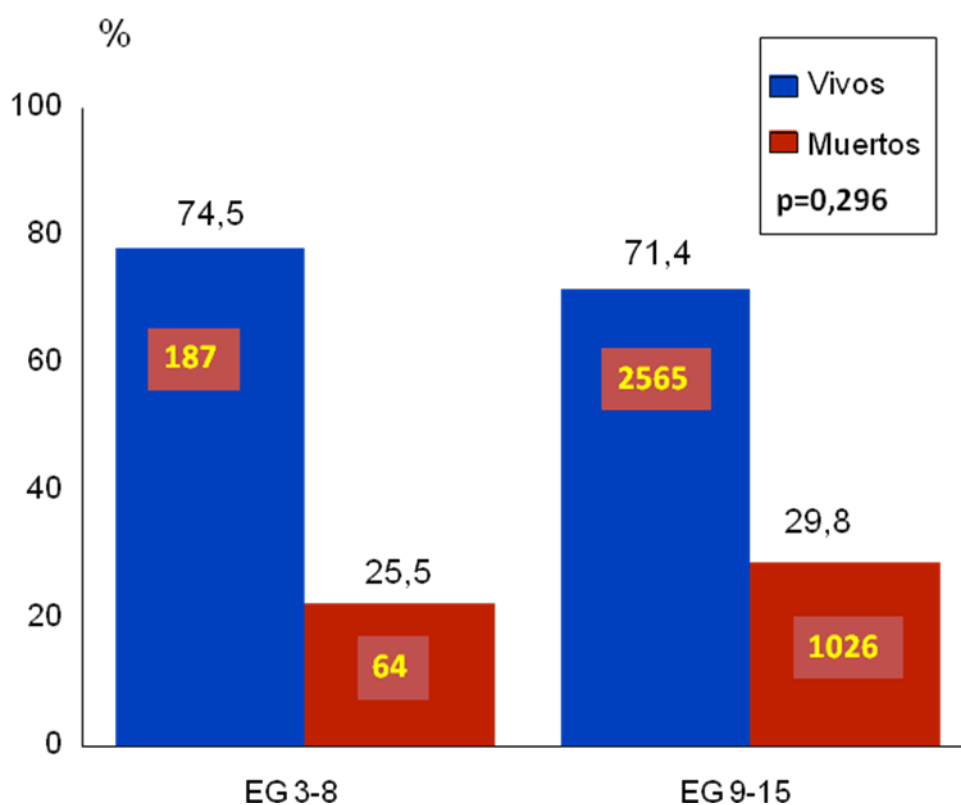
Figura 6. Relación entre el resultado de la VNI en los dos grupos estudiados

#### IV.2.9.2. Estancia y mortalidad de los pacientes

La estancia en UCI y hospitalaria fue diferente en ambos grupos. La estancia en UCI fue de  $5,2 \pm 11,5$  días en el grupo ECG 3-8 (mediana de 3 días, 1Q = 9 y 3Q = 18 días); y  $8,6 \pm 13,8$  días en el grupo ECG 9-15 (mediana de 5 días, 1Q = 3 y 3Q = 9 días) [ $p < 0,001$ ].

La estancia hospitalaria fue de  $17,1 \pm 17,9$  (mediana de 13 días, 1Q = 9 y 3Q = 19 días) y  $21,2 \pm 23,2$  días (mediana de 15 días, 1Q = 9 y 3Q = 25 días), respectivamente ( $p < 0,001$ ).

La mortalidad en UCI fue significativamente menor en el grupo de pacientes en coma. Treinta y cuatro pacientes (13,3%) del grupo ECG 3-8 fallecieron y 758 (20,5%) del grupo ECG 9-15 ( $p = 0,006$ ). Sin embargo, la muerte en el hospital no difirió entre ambos grupos, se produjeron 64 (25,5%) muertos en el grupo en coma hipercapnico y 1026 (28,6%) en el grupo con mejor nivel de conciencia ( $p = 0,296$ ) [figura 7].



(ECG: escala coma Glasgow; %: porcentaje;)

Figura 7. Relación entre la supervivencia hospitalaria y los dos grupos estudiados.

La mortalidad hospitalaria predicha por el índice SAPS II en el grupo ECG 3-8 era de 55% y del 32% en el grupo ECG 9-15, por lo que la tasa estandarizada de mortalidad en ambos grupos sería 0,46 y 0,90, respectivamente.

### IV.2.9.3. Evolución en los pacientes, éxito de la técnica y mortalidad, según el tipo de insuficiencia respiratoria aguda

El éxito de la VNI así como la mortalidad en UCI y hospitalaria, cuando se agrupan a los pacientes según el tipo de insuficiencia respiratoria no muestran diferencias significativas entre los dos grupos (tabla 21).

Tampoco existen diferencias significativas ni en el éxito de la técnica ni en la mortalidad según la etiología de la insuficiencia respiratoria aguda (tabla 22). Obviamente, el porcentaje de éxitos y la supervivencia es menor en los pacientes con las formas más graves de insuficiencia respiratoria, neumonía y síndrome de distrés respiratorio del adulto.

Tabla 21. Éxito de la VNI y mortalidad hospitalaria en ambos grupos de estudio según el tipo de IRA

	ECG 3-8		ECG 9-15		p
	n	%	n	%	
<b>IRCA</b>					
Exito VNI	158	80,6	1229	80,9	<b>0,935</b>
Mortalidad UCI	20	10,2	214	14,1	<b>0,137</b>
Mortalidad Hospital	47	24,6	336	22,8	<b>0,582</b>
<b>IRA "de novo"</b>					
Exito UCI	42	70	1371	62,7	<b>0,249</b>
Mortalidad UCI	14	23,3	544	24,9	<b>0,784</b>
Mortalidad Hospital	17	28,3	690	32,6	<b>0,490</b>

(% sobre columnas. IRA: insuficiencia respiratoria aguda; VNI: ventilación no invasiva, IRCA: insuficiencia respiratoria crónica agudizada)

Tabla 22. Éxito de la VNI y mortalidad según la etiología de la IRA

	ECG 3-8		ECG 9-15		p
	n	%	n	%	
<b>Neumonía</b>					
Éxito VNI	8	50	263	51,9	<b>0,876</b>
Mortalidad UCI	6	33,3	155	30,6	<b>0,803</b>
Mortalidad Hospital	8	44,4	186	36,8	<b>0,517</b>
<b>SDRA</b>					
Éxito VNI	2	28,6	79	27,7	<b>1</b>
Mortalidad UCI	3	42,9	122	48,2	<b>1</b>
Mortalidad Hospital	3	42,9	133	52,8	<b>0,711</b>
<b>EAPc</b>					
Éxito VNI	41	82	818	78,8	<b>0,588</b>
Mortalidad UCI	8	16	178	17,1	<b>0,833</b>
Mortalidad Hospital	10	19,2	248	24,4	<b>0,401</b>
<b>Otras agudas</b>					
Éxito VNI	10	55,6	212	51,6	<b>0,741</b>
Mortalidad UCI	7	38,9	143	34,8	<b>0,721</b>
Mortalidad Hospital	9	47,4	189	46,2	<b>0,921</b>
<b>Post-extubación</b>					
Éxito VNI	2	100	431	74,4	<b>1</b>
Mortalidad UCI	0		84	14,5	<b>1</b>
Mortalidad Hospital	0		126	22	<b>1</b>
<b>EPOC</b>					
Éxito VNI	96	85	498	90,1	<b>0,112</b>
Mortalidad UCI	6	5,3	41	7,4	<b>0,426</b>
Mortalidad Hospital	24	22,4	93	17,2	<b>0,228</b>
<b>Asma</b>					
Éxito VNI	4	80	61	82,4	<b>1</b>
Mortalidad UCI	1	20	6	8,1	<b>0,379</b>
Mortalidad Hospital	1	20	12	16,4	<b>1</b>
<b>Obesidad mórbida</b>					
Éxito VNI	27	90,9	158	93,5	<b>0,448</b>
Mortalidad UCI	0		3	1,8	<b>1</b>
Mortalidad Hospital	4	13,8	11	6,6	<b>0,245</b>
<b>Otras crónicas</b>					
Éxito VNI	9	69,2	89	73	<b>0,751</b>
Mortalidad UCI	3	23,1	26	21,3	<b>1</b>
Mortalidad Hospital	5	41,7	44	35,8	<b>0,757</b>

(% sobre columnas SDRA: síndrome de distrés respiratorio del adulto; EAPc: edema agudo de pulmón cardiogénico; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica)

### **IV.3. ANÁLISIS DE LOS PACIENTES EN COMA HIPERCÁPNICO.**

#### **IV.3.1. Predictores de éxito de la VNI. Análisis univariante**

##### **IV.3.1.1. Fecha de ingreso**

La relación entre la fecha de ingreso, mes y año, y el éxito de la terapia ventilatoria en los pacientes en coma hipercápnico vienen representadas en las tablas 23 y 24.

No existe una relación, estadísticamente, significativa entre el año de ingreso y el éxito de la VNI ( $p = 0,969$ ), aunque si una amplia variabilidad. El porcentaje más elevado de éxito se produce en el año 1997 y 2011 (90% en ambos años) y la más baja en los años 1998 (66,7%) y 2002 (65%).

Tabla 23. Relación entre año de ingreso y el resultado de la VNI en pacientes en coma

Año	Éxito (n:200)		Fracaso (n:56)		p
	n	%	n	%	
					<b>0,969</b>
1997	9	90	1	10	
1998	12	66,7	6	33,3	
1999	15	78,9	4	21,1	
2000	17	89,5	2	10	
2001	16	84,2	3	15,8	
2002	13	65	7	35	
2003	18	81,8	4	18,2	
2004	19	76	6	24	
2005	11	68,8	5	31,3	
2006	15	83,3	3	16,7	
2007	7	70	3	30	
2008	12	80	3	20	
2009	9	75	3	25	
2010	8	80	2	20	
2011	9	90	1	10	
2012	6	75	2	25	
2013	4	80	1	20	

(% sobre filas)

En relación con el mes de ingreso, aunque también con una amplia variabilidad en el éxito de la VNI, tampoco muestra diferencias significativas. El mayor número de éxitos se encuentra durante los meses de junio (88,2%) y noviembre (91,3%), mientras que los más bajos durante los meses de febrero (68%) y diciembre (64,7%).

Tabla 24. Relación entre mes de ingreso y el resultado de la VNI en pacientes en coma

Mes	Éxito (n:200)		Fracaso (n:56)		p
	n	%	n	%	
					<b>0,286</b>
Enero	22	73,2	8	26,7	
Febrero	17	68	8	32	
Marzo	26	78,8	7	21,2	
Abril	18	81,8	4	18,2	
Mayo	13	68,4	6	31,6	
Junio	15	88,2	2	11,8	
Julio	15	78,9	4	21,1	
Agosto	16	80	4	20	
Septiembre	13	86,7	2	13,3	
Octubre	13	81,3	3	18,8	
Noviembre	21	91,3	2	8,7	
Diciembre	11	64,7	5	35,3	

(% sobre filas)

#### IV.3.1.2. Etiología de la insuficiencia respiratoria aguda

Existe una relación entre la etiología del cuadro de IRA y el éxito de la VNI (tabla 25). En general, los pacientes con patología fundamentalmente hipoxémica, menos el edema agudo de pulmón cardiogénico y el fracaso post-extubación, presenta una menor frecuencia de éxito que los pacientes con patología crónica



hipercápnic. La forma más grave de insuficiencia respiratoria, el SDRA, presenta un porcentaje de fracaso muy elevada (71,4%).

Tabla 25. Relación entre la etiología de la IRA y resultado de la VNI en los pacientes en coma

	Éxito (n:200)		Fracaso (n:56)		p
	n	%	n	%	
<b>Etiología</b>					<b>&lt;0,001</b>
Neumonía	9	50	9	50	
SDRA	2	28,6	5	71,4	
EAPc	41	82	9	18	
Otras agudas	10	55,6	8	44,4	
Post-extubación	2	100	0		
EPOC	96	85	17	15,8	
Asma	4	80	1	20	
Obesidad Mórbida	27	90	3	10	
Otras crónicas	9	69,2	4	30,8	
<b>Tipo IRA</b>					<b>0,082</b>
De novo	42	70	18	30	
IRCA	158	80,6	38	19,4	

(% sobre filas. SDRA: síndrome de distrés respiratorio del adulto; EAPc: edema agudo de pulmón. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IRA: insuficiencia respiratoria aguda, IRCA: Insuficiencia respiratoria agudizada)

Cuando se compara la IRA “de novo” con IRCA, aunque esta última presenta un porcentaje mayor de éxito, la diferencia no alcanza significación estadística.

#### **IV.3.1.3. Características demográficas: Género, edad, IMC y nivel de gravedad**

En los pacientes en coma, el género masculino presentaba una porcentaje de éxito de VNI similar al femenino (78,7% y 77,4% respectivamente;  $p = 0,803$ ). Tampoco la edad se relaciona con el éxito o fracaso de la VNI, así, los pacientes con éxito presentaban una edad de  $74,4 \pm 8,7$  años y los que fracasaba la VNI  $73,9 \pm 11,9$  años ( $p = 0,759$ ). El valor medio de IMC no difiere entre los que son éxito y fracaso de la VNI ( $31 \pm 6$  frente a  $31 \pm 5$   $\text{kg}/\text{m}^2$ ;  $p = 0,842$ )

Los niveles de gravedad medidos tanto por APACHE II como SAPS II son significativamente más elevados en los pacientes que fracasa la VNI. El APACHE II es de  $27,7 \pm 6,4$  en los que la VNI es exitosa y  $31,8 \pm 7,3$  en los que fracasa ( $p < 0,001$ ) y el nivel de SAPS II de  $51,9 \pm 11,8$  y  $63,9 \pm 15,4$ , respectivamente ( $p < 0,001$ ).

#### **IV.3.1.4. Antecedentes y comorbilidad**

Entre los antecedentes y comorbilidades analizadas, únicamente tres variables mostraban relación significativa con el resultado de la técnica ventilatoria, la presencia de inmunosupresión, shock y la presencia de orden de no intubación.

De los pacientes con éxito en la VNI, 22 (11%) presentaban inmunosupresión al ingreso en UCI mientras que de los fracasos, 13 (23,26%) la presentaban ( $p = 0,019$ ).

De igual forma, la presencia de shock en el momento de iniciar la VNI se relacionaba con el éxito de la técnica, así, 12 pacientes (6%) con éxito de la técnica mostraban shock y 23 (41,1%) de los que fracasó ( $p < 0,001$ ).

La presencia de orden de no intubación realizada al inicio de la VNI también se relacionó con el fracaso, 56 pacientes (28%) de los éxitos presentaban esta

directriz mientras que 27 pacientes (48,2%) con fracaso también la presentaban (p=0,004).

El resto de antecedentes o comorbilidades analizadas no se relacionaron con el éxito o fracaso de la técnica (tabla 26).

Tabla 26. Relación entre antecedentes y comorbilidades con el resultado de la VNI en pacientes en coma

	Éxito (n:200)		Fracaso (n:56)		p
	n	%	n	%	
Inmunosupresión	22	11	13	23,2	<b>0,019</b>
Shock	12	6	23	41,1	<b>&lt;0,001</b>
EPOC	118	59	27	48,2	<b>0,150</b>
Diabetes	69	34,5	18	32,1	<b>0,742</b>
Cáncer	10	5	2	3,6	<b>1</b>
Tabaquismo	43	21,5	10	17,9	<b>0,420</b>
MD	8	3,1	2	3,6	<b>1</b>
TO2 inadecuada	32	20,4	10	26,3	<b>0,425</b>
ONI	56	28	27	48,2	<b>0,004</b>

(% sobre columnas. PRC:patología respiratoria crónica; MD: medicación depresora central;TO2: Oxigenoterapia; ONI: Orden de no intubación)

La mediana del valor del índice de Charlson en el grupo de éxito de la VNI era de 2 (1Q = 2 y 3Q = 3) y en el de fracaso de 2 (1Q = 1 y 3Q = 3) [p = 0,398].

#### **IV.3.1.5. Procedencia de los pacientes**

La procedencia de los pacientes en coma, antes de ingresar en la UCI, se relaciona con el éxito de la terapia ventilatoria.

Del total de éxitos de la VNI, 126 (63%) pacientes proceden de urgencias y 74 (37%) de planta de hospitalización, mientras que de los que fracasan, de urgencias proceden 24 (42,9%) y de planta de hospitalización 32 (57,1%) [p = 0,007].

Entre los que procedían de planta, la estancia previa era menor en los pacientes con éxito de VNI,  $5,4 \pm 9,5$  días, mediana 2 (1Q = 1 y 3Q = 6 días) que en los que fracasaba la técnica,  $7,7 \pm 9,3$  días, mediana 5 (1Q = 1 y 3Q = 10 días), aunque sin alcanzar significación estadística (p = 0,088).

#### **IV.3.1.6. Ventiladores, parámetros ventilatorios y duración de la VNI**

El tipo de ventilador no se relacionó de forma significativa con el resultado de la VNI (tabla 27). Los pacientes con éxito que recibieron ventilador VISION fueron 146 (76,8%) y los que recibieron BiPAP ST-D con éxito 37 (84,1%) [p = 0,296].

Aunque los parámetros utilizados al inicio de la terapia ventilatoria fueron similares en los dos grupos de pacientes, sin embargo, los valores máximos tanto de IPAP, EPAP y FiO<sub>2</sub> fueron significativamente más elevados en los pacientes con fracaso de la VNI.

De forma similar, la duración de la VNI, tanto en días como en horas, difirió entre los pacientes con éxito y fracaso de la VNI (tabla 27).

Tabla 27. Relación entre el tipo de ventilador, parámetros ventilatorios y duración de la terapia ventilatoria con el resultado de la VNI en pacientes en coma

	Éxito (n:200)		Fracaso (n:56)		p
	n	%	n	%	
Tipo Ventilador					<b>0,258</b>
VISION	162	76,8	49	23,2	
BiPAP ST-D	38	84,4	7	15,5	
IPAP inicio	19,1 ± 1,7		19,4 ± 2,1		<b>0,258</b>
EPAP inicio	7,1 ± 0,9		7,5 ± 0,9		<b>0,060</b>
FiO2 inicial	73 ± 24		77 ± 23		<b>0,079</b>
IPAP máxima	21,2 ± 3,2		22,5 ± 3,3		<b>0,006</b>
EPAP máxima	7,6 ± 1,1		8,7 ± 1,4		<b>&lt;0,001</b>
FiO2 máxima	71,2 ± 23,9		84,6 ± 21,2		<b>0,001</b>
Duración VNI					
Días VNI	2,5 ± 1,7		2,1 ± 1,7		<b>0,059</b>
Horas VNI	35,4 ± 25,3		28,9 ± 33,9		<b>0,187</b>

(% sobre filas. IPAP: presión positiva inspiratoria en vía aérea; EPAP: presión positiva al final de espiración. en respiración espontánea; FiO2: fracción inspirada de oxígeno; VNI: ventilación no invasiva)

#### **IV.3.1.7. Parámetros neurológicos, hemodinámicos, respiratorios y gasométricos al inicio y a la hora de aplicación de VNI**

Los pacientes en coma hipercápnico en los que la técnica ventilatoria era exitosa mostraban al inicio de la terapia unos valores de los parámetros neurológicos, hemodinámicos, respiratorios y gasométrico similares a los pacientes en los que fracasaba la VNI, excepto en la presión arterial media (tabla 28). Sin embargo, a la hora de la terapia, claramente los valores en la ECG, frecuencia respiratoria, pH y PaCO<sub>2</sub> así como el índice de oxigenación eran significativamente mejores en los pacientes con éxito en la VNI. Los parámetros hemodinámicos analizados muestran diferencias a la hora de iniciada la VNI en la presión arterial media, pero no en la frecuencia cardiaca.

La comparación de cada una de las variables, en el grupo de éxito de VNI, entre el inicio y la hora de terapia ventilatoria mostraba claramente diferencias significativas en todos los parámetros analizados, excepto en la frecuencia respiratoria y el bicarbonato sérico. En el grupo con fracaso de VNI aunque se produce mejoría en la ECG, así como en el pH, PaCO<sub>2</sub>, y en la ratio de oxigenación, esta mejoría es menor que en la del grupo de éxito, además de mostrar un empeoramiento no significativo de la frecuencia respiratoria.

Tabla 28. Relación de parámetros neurológicos, hemodinámicos, respiratorios y el resultado de la VNI y entre el inicio y la hora de terapia ventilatoria en pacientes en coma

	<b>Éxito (n:200)</b>	<b>Fracaso (n:56)</b>	<b>p</b>
ECG ingreso	6,3 ± 1,6	5,9 ± 1,6	<b>0,099</b>
ECG 1 hora-VNI	11,2 ± 2,1 <b>p&lt;0,001</b>	7,7 ± 2,8 <b>p&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
FC ingreso	102 ± 23	98 ± 24	<b>0,338</b>
FC 1 hora-VNI	99 ± 20 <b>p = 0,002</b>	98 ± 22 <b>p = 0,707</b>	<b>0,748</b>
TAm ingreso	87 ± 23	73 ± 21	<b>&lt;0,001</b>
TAm 1 hora-VNI	79 ± 15 <b>p &lt;0,001</b>	71 ± 18 <b>p = 0,045</b>	<b>0,004</b>
pH ingreso	7,09 ± 0,08	7,09 ± 0,07	<b>0,733</b>
pH 1 hora-VNI	7,20 ± 0,06 <b>p &lt;0,001</b>	7,14 ± 0,07 <b>p &lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
PaCO2 ingreso	104 ± 21	107 ± 27	<b>0,395</b>
PaCO2 1 hora-VNI	81 ± 19 <b>p &lt;0,001</b>	95 ± 31 <b>p &lt;0,001</b>	<b>0,001</b>
FR ingreso	28 ± 12	29 ± 11	<b>0,623</b>
FR 1 hora-VNI	28 ± 5 <b>p = 0,841</b>	31 ± 6 <b>p = 0,071</b>	<b>0,001</b>
CO3H ingreso	29 ± 3	28 ± 9	<b>0,183</b>
CO3H 1 hora-VNI	29 ± 6 <b>p = 0,991</b>	28 ± 7 <b>p = 0,779</b>	<b>0,289</b>
PaO2/FiO2 ingreso	140 ± 42	133 ± 45	<b>0,246</b>
PaO2/FiO2 1 hora-VNI	184 ± 41 <b>p &lt;0,001</b>	151 ± 44 <b>p &lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>

(ECG: escala de coma de Glasgow, VNI: ventilación no invasiva; TAm: presión arterial media, FC: frecuencia cardiaca, FR: frecuencia respiratoria)

La relación entre la gravedad del coma, medida mediante ECG, y el éxito o fracaso de la VNI viene mostrada en la tabla 29. Existe una relación estadísticamente significativa entre el nivel de ECG al inicio de la VNI y el éxito/fracaso de la VNI. Cuando la ECG es menor de 6 puntos existe un aumento en el porcentaje de fracasos ( $p = 0,006$ ).

Tabla 29. Relación entre el resultado de la VNI y la puntuación de la ECG al inicio de la VNI en pacientes en coma

	Éxito (n:200)		Fracaso (n:56)		p
	n	%	n	%	
ECG al inicio VNI					<b>0,014</b>
3	17	77,3	5	22,7	
4	16	59,3	11	40,7	
5	21	65,6	11	34,3	
6	36	85,7	6	14,3	
7	49	79	13	21	
8	61	85,9	10	14,1	
EC dicotomizada					<b>0,003</b>
3-5	54	66,7	27	33,3	
6-8	146	83,4	29	16,6	

(% sobre filas. ECG: Escala de coma de Glasgow, VNI: ventilación no invasiva)



#### **IV.3.1.8. Complicaciones relacionadas con la VNI**

Aunque las complicaciones relacionadas con la VNI son más frecuentes en los pacientes en los que fracasa la VNI, no llega a alcanzar significación estadística (tabla 30). Así, 68 (34%) de los pacientes con éxito de VNI las presentan y 22 (39,3%) de los que fracasan ( $p = 0,464$ ).

Aunque de forma individualizada cada una de las complicaciones son más frecuentes en los pacientes con fracaso de la VNI, las complicaciones relacionadas con el tracto gastrointestinal, la distensión gástrica ( $p = 0,006$ ), vómitos ( $p < 0,001$ ) y la presencia de broncoaspiración ( $p = 0,047$ ), muestran diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes.

El número de pacientes con mayor número de complicaciones se relaciona con el fracaso (figura 8).

Tabla 30. Relación entre las complicaciones relacionadas con VNI y el resultado de la VNI en los pacientes en coma

	Éxito (n:200)		Fracaso (n:56)		p
	n	%	n	%	
Pacientes con complicaciones	68	34	22	39,3	<b>0,464</b>
Lesión cutánea nasofrontal	57	28,5	17	30,4	<b>0,786</b>
Irritación ocular	23	11,5	7	12,5	<b>0,837</b>
Distensión gástrica	7	3,5	8	14,3	<b>0,006</b>
Vómitos	0		5	8,9	<b>&lt;0,001</b>
Broncoaspiración	0		2	3,6	<b>0,047</b>
Claustrofobia	11	5,5	4	7,1	<b>0,747</b>
Intolerancia total	0	-	1	1,8	<b>0,219</b>
Neumotórax	1	0,5	0		<b>1</b>
Infección pulmonar	0		1	1,8	<b>0,219</b>

(% sobre columnas)

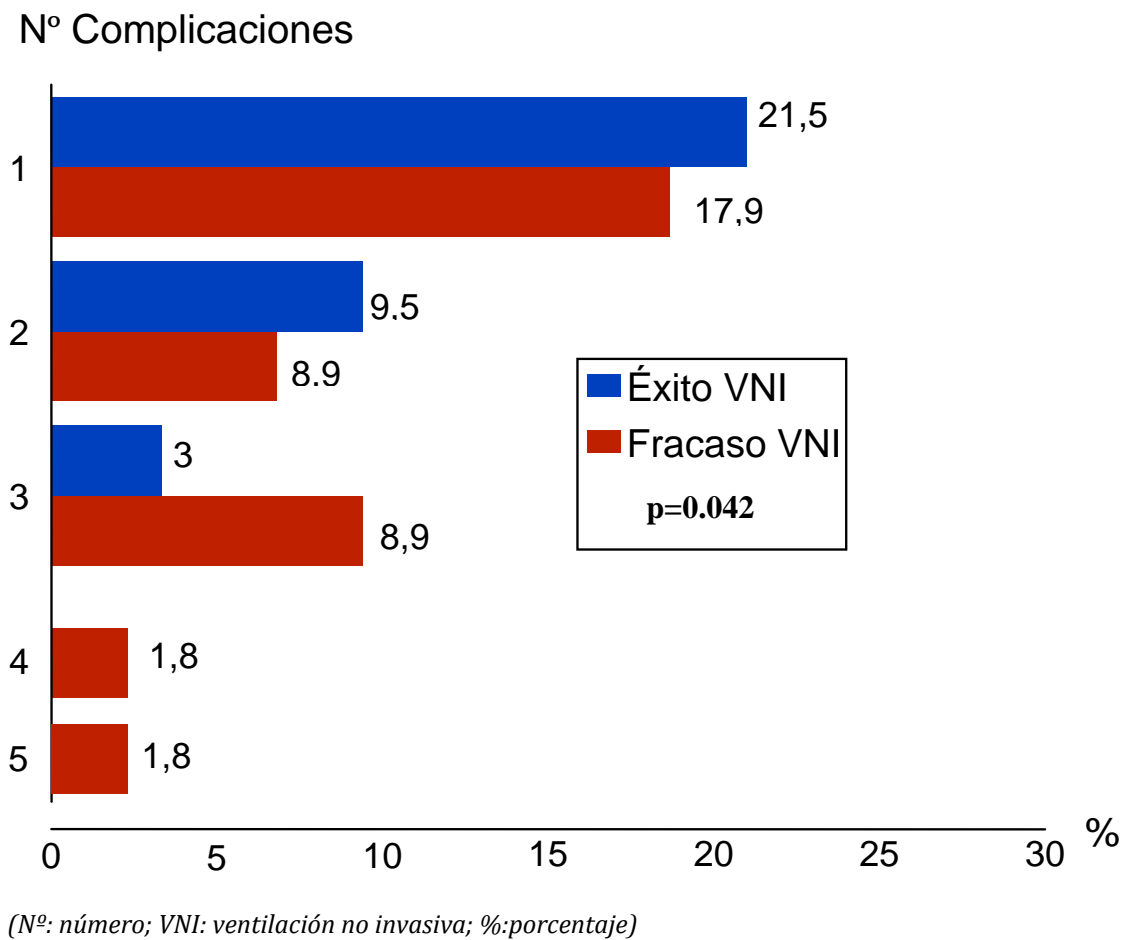


Figura 8. Relación entre el número de complicaciones relacionadas con la VNI y el resultado de la VNI en pacientes en coma

#### IV.3.1.9. Síndrome de disfunción orgánica múltiple

El síndrome de disfunción orgánica fue mayor en los pacientes en los que fracasa la VNI. El índice SOFA máximo desarrollado en UCI en los pacientes que fracasa fue de  $11,3 \pm 3,8$  y  $7,5 \pm 2,4$  en los que fue éxito ( $p < 0,001$ ). La distribución de los pacientes en los grupos de estudio según el número de órganos afectados está representada en la tabla 31.

Tabla 31. Relación entre el síndrome disfunción orgánica múltiple y el resultado de la VNI en los pacientes en coma

	Éxito (n:200)		Fracaso (n:56)		p
	n	%	n	%	
<b>Número órganos</b>					<b>&lt;0,001</b>
2	111	91	11	9	
3	56	81,2	13	18,8	
4	26	54,2	22	45,8	
5	5	41,7	7	58,3	
6	2	40	3	60,4	
<b>SOFA máximo durante VNI</b>	7,5 ± 2,4		11,3 ± 3,8		<b>&lt;0,001</b>

(% sobre filas. SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; VNI: ventilación no invasiva)

#### IV.3.2. Predictores de éxito de la VNI. Análisis multivariante

Los predictores de éxito de la VNI en los pacientes en coma están representados en la tabla 32. La mejoría de la ECG en pacientes que ingresan en coma hipercápnico es un importante factor relacionado con el éxito de la técnica. Por cada punto de mejoría en la ECG a la hora de iniciada la VNI la posibilidad de éxito se incrementa 1,593 veces.

Los factores que se relacionan de forma negativa con el éxito son la presencia de un empeoramiento de la frecuencia respiratoria o de la PaCO<sub>2</sub> a la hora de iniciada la VNI y la gravedad del síndrome de disfunción multiorgánica medido mediante el índice SOFA.

Tabla 32. Factores predictores de éxito de VNI en pacientes en coma

Variable	Beta	OR	IC-95%	p
ECG 1 hora-VNI	0,465	1,593	1,323 1,918	<0,001
SOFA máximo VNI	- 0,381	0,683	0,592 0,789	<0,001
FR 1 hora-VNI	- 0,111	0,895	0,821 0,975	0,011
PaCO2 1 hora-VNI	- 0,021	0,979	0,960 0,998	0,031
Test Homer Lemeshow 7,326; p = 0,502. Area Bajo La Curva = 0,913				

(OR: odds ratio; IC-95% = intervalo de confianza al 95%, ECG: escala de coma de Glasgow; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; FR: frecuencia respiratoria, PaCO2: Presion parcial de CO2 arterial )

#### IV.3.3. Estancia hospitalaria y mortalidad según el resultado de la VNI

La duración de la estancia en UCI difirió de forma significativa entre los pacientes con éxito de la VNI y los que fracasaron, siendo la estancia media de  $3,9 \pm 4,2$  días (mediana 3, 1Q = 2 y 3Q = 5 días) y  $9,8 \pm 22,8$  días (mediana de 13, 1Q = 9 y 3Q = 18 días) en el grupo con fracaso de VNI ( $p = 0,016$ ). Sin embargo, aunque la estancia hospitalaria fue también menor en los pacientes con éxito de la VNI,  $16,4 \pm 13,1$  (mediana 5, 1Q = 2 y 3Q = 7 días) frente a  $19,4 \pm 29,4$  días (mediana 11, 1Q = 3 y 3Q = 20 días) esta diferencia no fue significativa ( $p = 0,119$ ).

La evolución hospitalaria en los pacientes con éxito de la VNI muestra 24 pacientes que mueren (12,4%) mientras que entre los que fracasa, mueren 40 (70,2%) [ $p < 0,001$ ].

La mortalidad predicha por el sistema SAPS II muestra una probabilidad de muerte hospitalaria en el grupo de pacientes con éxito de la VNI del 50,7% y en los que fracasa del 71,8%. La tasa de mortalidad estandarizada sería 0,25 y 0,98, respectivamente.

#### **IV.4. ANALISIS DE LA MORTALIDAD HOSPITALARIA EN PACIENTES EN COMA HIPERCÁPNICO**

##### **IV.4.1. Predictores de mortalidad hospitalaria. Análisis univariante**

###### **IV.4.1.1. Fecha de ingreso**

La relación entre la fecha de ingreso, mes y año, y la evolución hospitalaria vienen representadas en las tablas 33 y 34. No existe una relación significativa entre el año de ingreso y la mortalidad hospitalaria ( $p = 0,270$ ), aunque si una amplia variabilidad. El porcentaje más elevado de mortalidad se produce en el año 1998 y 1999 (38,9 y 36,8%, respectivamente) y la más baja en los años 2001 (15,8%) y 2008 (13,3%).

Tabla 33. Relación entre año de ingreso y la evolución hospitalaria en pacientes en coma

Año	Vivos (n:187)		Fallecidos (n:64)		p
	n	%	n	%	
					<b>0,270</b>
1997	7	70	3	30	
1998	11	61,1	7	38,9	
1999	12	63,2	7	36,8	
2000	13	72,2	5	27,8	
2001	16	84,2	3	15,8	
2002	15	75,0	5	25,0	
2003	17	81	4	19	
2004	19	76,0	6	24,0	
2005	10	66,7	5	33,3	
2006	13	76,5	4	23,5	
2007	8	80	2	20	
2008	13	86,7	2	13,3	
2009	9	75	3	25	
2010	8	80	2	20	
2011	7	70	3	30	
2012	5	71,4	2	28,6	
2013	4	80	1	20	

(% sobre filas)

En relación con el mes de ingreso, aunque existe una amplia variabilidad en la supervivencia, tampoco muestra diferencias significativas ( $p = 0,552$ ). La mayor tasa de mortalidad se encuentra durante los meses de mayo y febrero (47,4% y 37,5%, respectivamente) y las más bajas durante los meses de junio y julio, 6,3% y 10,5%, respectivamente).

Tabla 34. Relación entre mes de ingreso y la evolución hospitalaria en pacientes en coma

Mes	Vivos (n:187)		Fallecidos (n:64)		p
	n	%	n	%	
Enero	22	73,3	8	26,7	<b>0,552</b>
Febrero	15	62,5	9	37,5	
Marzo	24	72,7	9	27,3	
Abril	17	85	3	15	
Mayo	10	52,6	9	47,4	
Junio	15	93,8	1	6,3	
Julio	17	89,5	2	10,5	
Agosto	15	75	5	25	
Septiembre	12	80	3	20	
Octubre	12	75	4	25	
Noviembre	17	73,9	6	26,1	
Diciembre	11	68,8	5	31,3	

(% sobre filas)

#### IV.4.1.2. Etiología de la insuficiencia respiratoria aguda

En el grupo de pacientes en coma hipercápnico existe una relación significativa entre la etiología del cuadro inicial de IRA y la mortalidad hospitalaria (tabla 35).

En general, los pacientes con patología fundamentalmente hipoxémica, excepto el edema agudo de pulmón cardiogénico y la IRA post-extubación, presentan un mayor porcentaje de exitus que los pacientes con patología crónica hipercápnica.



La forma más grave de insuficiencia respiratoria, la neumonía y el SDRA, presenta una mortalidad elevada (44,4% y 42,9% respectivamente).

Tabla 35. Relación entre la etiología de la IRA y la evolución hospitalaria

	Vivos (n:187)		Fallecidos (n:64)		p
	n	%	n	%	
<b>Etiología</b>					<b>0,048</b>
Neumonía	10	55,6	8	44,4	
SDRA	4	57,1	3	42,9	
EAPc	41	80,4	10	19,6	
Otras causas agudas	10	100	0		
Post-extubación	3	100	0		
EPOC	83	77,6	24	22,4	
Asma	4	80	1	20	
Obesidad Mórbida	25	86,2	4	13,8	
Otras causas crónicas	7	58,3	5	41,7	
<b>Tipo de IRA</b>					<b>0,564</b>
De novo	43	71,7	17	28,3	
IRCA	144	75,4	47	24,6	

(% sobre filas. SDRA: síndrome de distrés respiratorio del adulto; EAPc: edema agudo de pulmón cardiogénico; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IRA: insuficiencia respiratoria aguda; IRCA: insuficiencia respiratoria crónica agudizada)

#### **IV.4.1.3. Características demográficas: Género, edad, IMC y nivel de gravedad**

En los pacientes en coma, el género no se relaciona con la mortalidad, así, 37 hombres (25,3%) y 27 mujeres (25,7%) fallecen en el hospital ( $p = 0,947$ ).

Tampoco la edad se relaciona con la evolución hospitalaria. En los pacientes dados de alta vivos la edad media fue de  $74,2 \pm 9,3$  años y en los fallecidos de  $74,2 \pm 10,3$  años ( $p = 0,997$ ).

El IMC tampoco diferiría en vivos y muertos,  $31,3 \pm 6,3$  y  $30,6 \pm 5,9$  kg/m<sup>2</sup>, respectivamente ( $p = 0,462$ ).

Los niveles de gravedad medidos tanto por APACHE II como SAPS II son significativamente más elevados en los pacientes que finalmente morían en el hospital. El APACHE II era de  $27,3 \pm 6,3$  en los vivos y  $32,4 \pm 7,4$  en los fallecidos ( $p < 0,001$ ) y el nivel de SAPS II de  $51,3 \pm 11,1$  y  $64,2 \pm 15,8$ , respectivamente ( $p < 0,001$ ).

#### **IV.4.1.4. Antecedentes y comorbilidad**

Entre los antecedentes y comorbilidades analizadas, únicamente tres variables mostraban relación significativa con la evolución hospitalaria, el estado de inmunodepresión, la presencia de shock y la orden de no intubación.

De los pacientes que mueren en el hospital, 15 (23,4%) tenían antecedentes de inmunodepresión mientras que en los que son dados de alta vivos del hospital, 18 (9,6%) tenían este antecedente ( $p = 0,005$ ).

De los que murieron, 23 (35,9%) pacientes presentaban shock al inicio de la VNI mientras que de los vivos, 11 (5,9%) lo presentaba ( $p < 0,001$ ).

De igual forma, la presencia de orden de no intubación se relacionaba con la mortalidad, 43 pacientes (23%) de los dados de alta vivos tenían orden de no intubación frente a 41 (64,1%) de los que mueren en el hospital ( $p < 0,001$ ).

El resto de antecedentes o comorbilidades analizadas no se relacionaron con la supervivencia hospitalaria (tabla 36).

Tabla 36. Antecedentes y comorbilidades y su relación con la evolución hospitalaria en pacientes en coma

	Vivos (n:187)		Fallecidos (n:64)		p
	n	%	n	%	
Inmunosupresión	18	9,6	15	23,4	<b>0,005</b>
Shock	11	5,9	23	35,9	<b>&lt;0,001</b>
EPOC	107	57,2	33	51,6	<b>0,432</b>
Diabetes	64	34,2	22	34,4	<b>0,983</b>
Cáncer	7	3,7	5	7,8	<b>0,189</b>
Tabaquismo	38	20,3	13	20,3	<b>0,999</b>
MD	8	4,2	2	3,1	<b>1</b>
TO2 inadecuada	29	20,1	12	25,5	<b>0,434</b>
ONI	43	23	41	64,1	<b>&lt;0,001</b>

(% sobre columnas. PRC: Patología respiratoria crónica; MD: medicación depresora central; ONI: Orden de no intubación; TO2: Oxigenoterapia)

La puntuación del índice de Charlson en los pacientes dados de alta vivos del hospital fue de 2 de mediana (1Q = 2 y 3Q = 3) mientras que en los muertos la mediana fue similar de 2 (1Q = 2 y 3Q = 3) [ $p = 0,610$ ].

#### **IV.4.1.5. Procedencia de los pacientes**

La procedencia de los pacientes en coma, antes de ingresar en la UCI, se relaciona con la supervivencia hospitalaria. Del total de éxitos en el hospital, 22 (34,4%) proceden de urgencias y 42 (65,6%) de planta de hospitalización, mientras que de los que son dados de alta vivos, de urgencias proceden 128 (68,4%) y de planta de hospitalización 59 (31,6%) [ $p < 0,001$ ].

En los pacientes que procedían de planta, la estancia previa era menor en los dados de alta vivos ( $5 \pm 8,1$  días, mediana de 2, 1Q =1 y 3Q = 6 ) que en los fallecidos ( $8 \pm 11,3$  días, mediana de 4, 1Q =2 y 3Q = 10), aunque sin alcanzar significación estadística ( $p = 0,121$ ).

#### **IV.4.1.6. Ventiladores, parámetros ventilatorios y duración de la VNI**

El tipo de ventilador utilizado no se relaciona de forma significativa con la supervivencia de los pacientes (tabla 37). Los pacientes que recibieron ventilador VISION y murieron fueron 54 (25,7%) y 10 (24,4%) los que recibieron BiPAP ST-D y fallecieron ( $p = 0,859$ ) [tabla 37].

Entre los parámetros ventilatorios utilizados, tanto la EPAP de inicio, como los niveles máximos de IPAP y EPAP fueron más elevados en los pacientes que fallecieron en el hospital.

Finalmente, la duración de la VNI, tanto en días como en horas, fue también mayor en los pacientes que fallecen en el hospital, aunque sin alcanzar significación estadística

Tabla 37. Relación entre el tipo de ventilador, parámetros ventilatorios y duración de la VNI con la evolución hospitalaria en pacientes en coma

	<b>Vivos (n:187)</b>		<b>Fallecidos (n:64)</b>		<b>p</b>
	n	%	n	%	
<b>Tipo Ventilador</b>	156	74,3	54	25,7	<b>0,859</b>
VISION	31	75,6	10	24,4	
BiPAP ST-D					
IPAP inicio	19,1 ± 1,7		19,3 ± 2,1		<b>0,522</b>
EPAP inicio	7,1 ± 0,9		7,5 ± 0,9		
FIO2 inicio	69,9 ± 24,7		75,2 ± 23,1		<b>0,001</b>
IPAP máxima	21,1 ± 3,1		22,7 ± 3,7		<b>0,135</b>
EPAP máxima	7,6 ± 1,1		8,7 ± 1,4		
FiO2 máxima	72,4 ± 24,1		82,4 ± 22,4		<b>0,001</b>
<b>Duración VNI</b>					
Días VNI	2,3 ± 1,8		2,9 ± 2,1		<b>&lt;0,001</b>
Horas VNI	33,9 ± 27,1		42,4 ± 34,2		<b>0,004</b>

(% sobre filas. IPAP: presión positiva inspiratoria en vía aérea; EPAP: presión positiva al final de espiración en respiración espontánea; FiO2: fracción inspirada de oxígeno; VNI: ventilación no invasiva)

#### **IV.4.1.7. Parámetros neurológicos, hemodinámicos, respiratorios y gasométricos al inicio y a la hora de aplicación de VNI**

Los pacientes en coma hipercápnico que son dados de alta vivos del hospital mostraban unos valores en los parámetros neurológicos, hemodinámicos, respiratorios y gasométricos al inicio de la VNI similares a los pacientes que finalmente morían en el hospital, excepto en la presión arterial media, que era menor en los pacientes que eran éxitus, y en la frecuencia respiratoria que era más elevada en los pacientes con un pronóstico fatal (tabla 38).

Sin embargo, a la hora de la terapia, la mejoría en la ECG, frecuencia respiratoria y PaCO<sub>2</sub>, así como el índice de oxigenación, era significativamente más evidente 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 la hora de terapia ventilatoria mostraba diferencias significativas en todos los parámetros analizados excepto en la frecuencia respiratoria en el grupos de pacientes que son dados de alta vivos del hospital, y frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y bicarbonato serico en el grupo de fallecidos (tabla 38).

Tabla 38. Comparación de los parámetros neurológicos, hemodinámicos y respiratorios y la evolución hospitalaria, y entre el inicio y la hora de terapia ventilatoria en los pacientes en coma

	<b>Vivos (n:167)</b>	<b>Fallecidos (n:55)</b>	<b>p</b>
ECG ingreso	6,3 ± 1,6	5,8 ± 1,7	<b>0,055</b>
ECG 1 hora-VNI	10,8 ± 2,6 <b>p &lt; 0,001</b>	9,3 ± 2,9 <b>p &lt; 0,001</b>	<b>0,001</b>
FC ingreso	102 ± 24	99 ± 22	<b>0,344</b>
FC 1 hora-VNI	99 ± 21 <b>p = 0,001</b>	98 ± 19 <b>p = 0,745</b>	<b>0,817</b>
TAm ingreso	88 ± 23	71 ± 22	<b>&lt; 0,001</b>
TAm 1 hora-VNI	80 ± 14 <b>p &lt; 0,001</b>	68 ± 18 <b>p = 0,035</b>	<b>&lt; 0,001</b>
pH ingreso	7,09 ± 0,07	7,09 ± 0,08	<b>0,692</b>
pH 1 hora-VNI	7,19 ± 0,06 <b>p &lt; 0,001</b>	7,17 ± 0,07 <b>p &lt; 0,001</b>	<b>0,027</b>
PaCO2 ingreso	104 ± 21	107 ± 26	<b>0,450</b>
PaCO2 1 hora-VNI	82 ± 21 <b>p &lt; 0,001</b>	89 ± 28 <b>p &lt; 0,001</b>	<b>0,080</b>
FR ingreso	27 ± 12	31 ± 10	<b>0,033</b>
FR 1 hora-VNI	28 ± 5 <b>p = 0,707</b>	31 ± 5 <b>p = 0,907</b>	<b>&lt; 0,001</b>
CO3H ingreso	30 ± 4	28 ± 6	<b>0,068</b>
CO3H 1 hora-VNI	31 ± 6 <b>p &lt; 0,001</b>	28 ± 7 <b>p = 0,654</b>	<b>0,001</b>
PaO2/FiO2 ingreso	140 ± 43	132 ± 41	<b>0,170</b>
PaO2/FiO2 1 hora-VNI	180 ± 42 <b>p &lt; 0,001</b>	161 ± 45 <b>p &lt; 0,001</b>	<b>0,003</b>

(ECG: escala de coma de Glasgow, VNI: ventilación no invasiva; TAm: presión arterial media, FC: frecuencia cardiaca, FR: frecuencia respiratoria)

La evolución hospitalaria se relaciona con el nivel de ECG al inicio de la VNI en los pacientes en coma, observándose una mayor mortalidad en los pacientes con ECG más baja, 3 a 5 puntos (tabla 39).

Tabla 39. Relación entre la puntuación de la ECG al inicio de la VNI y la evolución hospitalaria en pacientes en coma

	Vivos (n:187)		Fallecidos (n:64)		p
	n	%	n	%	
<b>ECG al inicio VNI</b>					<b>0,047</b>
3	15	68,2	7	31,8	
4	15	57,7	11	42,3	
5	23	71,9	9	28,1	
6	35	85,4	6	14,6	
7	42	67,7	20	32,3	
8	57	83,8	11	16,2	
<b>ECG Dicotomizada</b>					<b>0,040</b>
3-5	53	66,3	27	33,7	
6-8	134	78,4	37	21,6	

(% sobre filas. ECG: escala de coma de Glasgow, VNI: ventilación no invasiva)



#### IV.4.1.8. Complicaciones relacionadas con la VNI

Las complicaciones relacionadas con la VNI son más frecuentes en los pacientes fallecidos en el hospital (tabla 40).

De los pacientes que sobreviven, 59 (31,6%) presentan complicaciones relacionadas con la VNI, y 29 (45,3%) de los que mueren ( $p = 0,046$ ). Así mismo, las complicaciones más frecuentes también se relacionan con la supervivencia de los pacientes (tabla 40). Así, la presencia de lesión cutánea nasofrontal ( $p = 0,006$ ), la irritación ocular ( $p = 0,017$ ), y la distensión gástrica ( $p = 0,004$ ) son más frecuentes en los pacientes fallecidos que en los vivos.

La relación entre número de complicaciones por paciente y el estado del paciente al alta hospitalaria no muestra significación estadística (figura 9).

Tabla 40. Relación entre las complicaciones relacionadas con VNI y la evolución hospitalaria en pacientes en coma

	Vivos (n:187)		Fallecidos (n:64)		p
	n	%	n	%	
Pacientes con complicaciones	51	31,6	29	45,3	<b>0,046</b>
Lesión cutánea nasofrontal	45	24,1	27	42,2	<b>0,006</b>
Irritación ocular	15	8	12	18,8	<b>0,017</b>
Distensión gástrica	6	3,2	9	14,1	<b>0,004</b>
Vómitos	3	1,6	2	3,1	<b>0,604</b>
Broncoaspiración	1	0,5	1	1,6	<b>1,446</b>
Claustrofobia	11	5,9	4	6,3	<b>1</b>
Intolerancia total	1	0,5	0		<b>1</b>
Neumotórax	1	0,5	0		<b>1</b>
Infección pulmonar	0		1	1,6	<b>0,255</b>

(% sobre columnas)

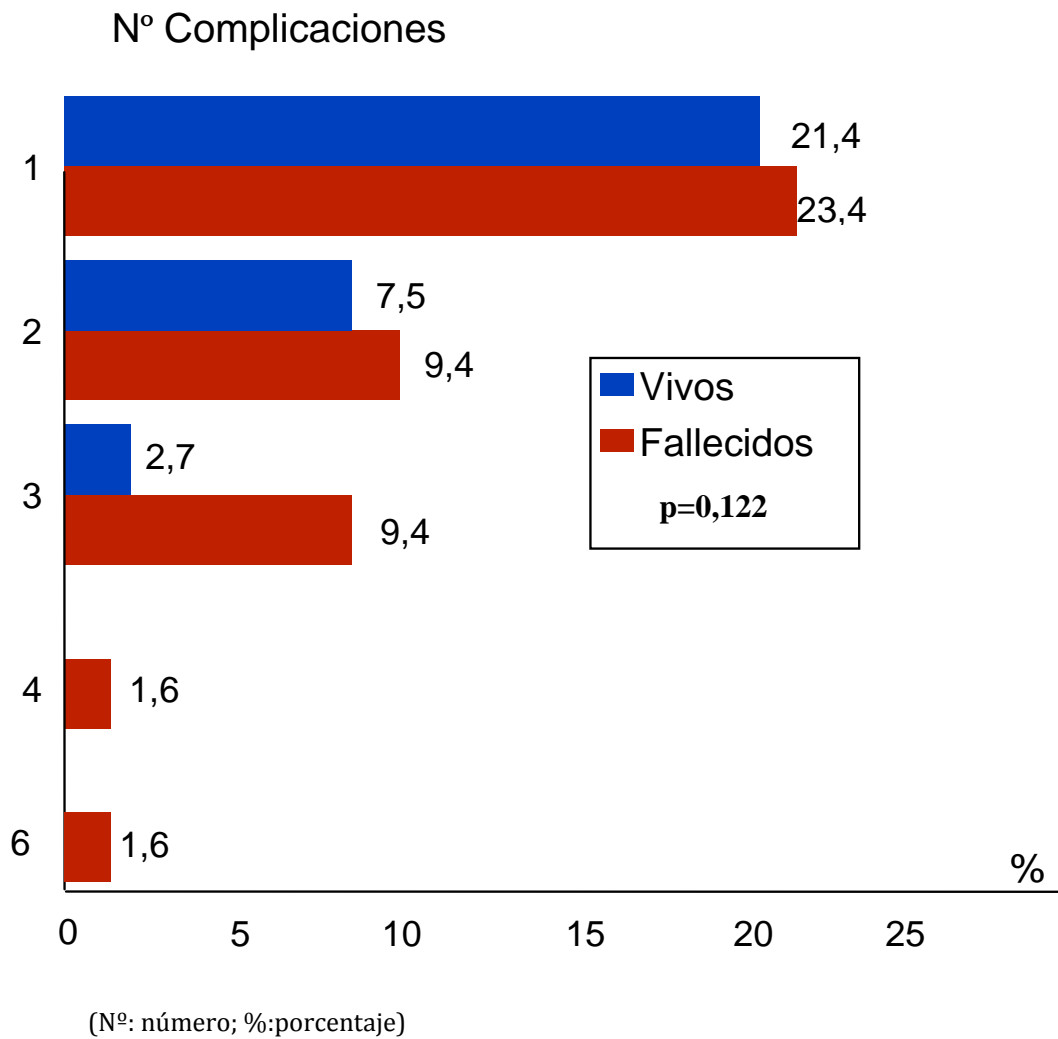


Figura 9. Relación entre el número de complicaciones relacionadas con VNI y la evolución hospitalaria en pacientes en coma

#### IV.4.1.9. Síndrome de disfunción orgánica múltiple

El síndrome de disfunción orgánica fue mayor 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  $12,5 \pm 4,4$  y  $7,4 \pm 2,1$  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 41.

Tabla 41. Relación entre el síndrome disfunción orgánica y la evolución hospitalaria en pacientes en coma

	<b>Vivos (n:187)</b>		<b>Fallecidos (n:64)</b>		<b>p</b>
	n	%	n	%	
<b>Número órganos</b>					<b>&lt; 0,001</b>
2	105	89,7	12	10,3	
3	51	79,7	13	20,3	
4	26	57,8	19	42,2	
5	5	27,8	13	72,2	
6	0		7	100	
<b>SOFA máximo durante VNI</b>	$7,2 \pm 1,9$		$11,6 \pm 3,9$		<b>&lt;0,001</b>
<b>SOFA máximo estancia UCI</b>	$7,4 \pm 2,1$		$12,5 \pm 4,4$		<b>&lt;0,001</b>

(% sobre filas. SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; VNI: ventilación no invasiva)

**IV.4.1.10. Necesidad de múltiples episodios de VNI, reingreso en UCI y fracaso respiratorio tardío**

La necesidad de VNI en mas de una ocasión no difiere en los pacientes dados de alta vivos, 10 casos (5,3%), que en los fallecidos , un caso (1,6%) [ $p = 0,299$ ].

Otras dos variables importantes, el reingreso en UCI y el fracaso respiratorio tardío fueron más frecuentes en los pacientes que fallecieron en el hospital. Seis pacientes (20%), que fueron dados de alta de UCI y reingresaron fallecieron por insuficiencia respiratoria mientras que entre los que fueron dados de alta vivos del hospital, 7 (3,7%) fue reingresado ( $p = 0,004$ ). El fracaso respiratorio tardío fue objetivado en 12 (44,8%) de los fallecidos en el hospital tras ser dados vivos de la UCI y 13 (9%) de los que fueron dados de alta vivos del hospital ( $p < 0,001$ ).

#### IV.4.2. Predictores de mortalidad hospitalaria. Análisis multivariante

Los predictores de mortalidad hospitalaria en los pacientes en coma están representados en la tabla 42.

Los factores que se relacionan con la mortalidad hospitalaria fueron la gravedad del síndrome de disfunción orgánica múltiple (OR para mortalidad de 4,504 por cada punto en el índice SOFA), la frecuencia respiratoria a la hora de iniciada la VNI (OR de 1,140 por cada respiración por minuto a la hora de aplicada la terapia ventilatoria), la presencia de orden de no intubación (OR de 4,504 cuando al paciente se consideraba que no era candidato a intubación endotraqueal). El éxito de la VNI, sin embargo, aparece como un factor “protector”, con una OR de 0.217 para mortalidad hospitalaria.

Tabla 42. Factores predictores de mortalidad hospitalaria en pacientes en coma

Variable	Beta	OR	IC-95%		p
Orden no intubación	1,680	5,368	2,068	13,930	<0,001
SOFA máximo	0,427	1,532	1,306	1,798	<0,001
Éxito VNI	-1,530	0,217	0,076	0,619	0,004
FR 1 hora-VNI	0,111	1,118	1,018	1,227	0,019

Test Homer Lemeshow 12,453; p = 0,132. Area Bajo la Curva = 0,911

(OR: odds ratio; IC-95% = intervalo de confianza al 95%; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment FR: frecuencia respiratoria)

#### **IV.4. 3. Estancia hospitalaria según el estado al alta hospitalaria**

La duración de la estancia en UCI no difirió de forma significativa entre los pacientes dados de alta vivos de los que fallecen en el hospital.

La estancia media fue de  $4,5 \pm 5,9$ , con una mediana de 3 (1Q = 2 y 3Q = 5 días) en los pacientes que sobrevivieron, frente a  $7,8 \pm 20,6$  días con mediana de 4 (1Q = 2 y 3Q = 7 días) en los que fallecieron ( $p = 0,212$ ).

De igual forma, la estancia hospitalaria tampoco difirió entre los dos grupos,  $16,8 \pm 14,7$  días, mediana de 13 (1Q = 9 y 3Q = 18 días) en los que sobrevivieron, frente a  $17,8 \pm 26,1$  días, mediana de 11 (1Q = 3 y 3Q = 18), en los que fallecieron ( $p = 0,774$ ).

---

## **V. DISCUSIÓN**

---

## V.1. GENERALIDADES

El tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda grave, clásicamente, ha contemplado el uso de ventilación mecánica cuando el sistema cardiorrespiratorio es incapaz de asegurar un aporte de oxígeno suficiente a los tejidos, o bien cuando la imposibilidad de eliminación de dióxido de carbono condicionaba una disfunción neurológica que podía conducir a la muerte del paciente (6). La ventilación mecánica ha sido utilizada durante años, mediante la introducción de un tubo endotraqueal en el sistema respiratorio y, con la aplicación de presión positiva, generar un flujo aéreo enriquecido de oxígeno al pulmón con el objetivo de mejorar el intercambio gaseoso. Esta técnica ventilatoria, que ha salvado innumerables vidas a lo largo de los años, no está exenta de complicaciones, que pueden derivarse de cualquiera de los pasos necesarios para permitir ventilar de forma artificial a un paciente, desde la necesidad de sedación, instrumentalización orofaríngea, introducción de una sonda traqueal, eliminación de los mecanismos de defensa natural de la vía aérea, lesión pulmonar debida a la ventilación (barotrauma, volutrauma o biotrauma) o las derivadas de la retirada del tubo endotraqueal. Entre todas ellas, destacan especialmente las complicaciones secundarias a la intubación endotraqueal que conlleva una alteración de las defensas respiratorias contra la infección, cuyo resultado es la presencia de infección respiratoria nosocomial (11). Debido a ello, la preocupación de los médicos encargados de atender al paciente con insuficiencia respiratoria, ha sido el obtener las ventajas de la terapéutica ventilatoria sin necesidad de intubar al paciente, con el objetivo de disminuir las complicaciones.

En este marco de actuación, la ventilación no invasiva, técnica ventilatoria que se realiza sin necesidad de colocar un tubo en la tráquea de los pacientes, comienza a resurgir después de muchos años de permanecer en el olvido. La base para su utilización sería el intento de ventilación en pacientes con fallo respiratorio intentando evitar la intubación endotraqueal y las complicaciones derivadas de la misma. Si la aplicación de VNI no fuera efectiva, el paciente sería finalmente intubado y ventilado de forma convencional. La introducción de la VNI y su



comunicación a la comunidad científica ha seguido los pasos lógicos en estos casos. Inicialmente utilizada por algunos grupos de trabajo, se describieron casos aislados o series de casos de pacientes tratados con esta modalidad, donde se hacía hincapié en la mejoría de las variables fisiológicas respiratorias conseguida mediante la aplicación en pacientes con insuficiencia respiratoria (75,76). Posteriormente, se plantean ensayos bien diseñados, controlados, aleatorizados y en muchos casos multicéntricos, en los que se evalúa la eficacia de la técnica pero también la seguridad de la misma (78,174). Ya en estos primeros ensayos aleatorizados, que se realizaron en pacientes diagnosticados de EPOC con exacerbación grave, de forma unánime, se excluían a una serie de pacientes que se creían que, o bien no se beneficiarían de la técnica, o bien su aplicación podía ser peligrosa. Entre estas circunstancias, la presencia de deterioro neurológico, y su forma más grave, el coma hipercápnico secundario a insuficiencia respiratoria, formaba parte, de manera invariable, de los criterios de exclusión para seleccionar a un paciente.

Las razones para la exclusión de los pacientes en coma hipercápnico estaban basadas más en un fundamento teórico que en una base real. Por un lado la alteración de conciencia podría suponer una menor efectividad de la ventilación artificial lo que junto a un manejo defectuoso de las secreciones respiratorias, harían frecuente el fracaso de la técnica. Por otro lado, la presencia de deterioro de conciencia conlleva una disminución de los reflejos de protección de la vía aérea, fundamentalmente de la tos, y la administración de flujos aéreos a presión en una vía aérea no aislada de la digestiva podía condicionar la presencia de paso de aire al esófago y estómago, favorecer la distensión gástrica, la regurgitación o vómito de contenido gástrico y, en último lugar, la broncoaspiración pulmonar con consecuencias devastadoras en un paciente con insuficiencia respiratoria. Debido a estas consideraciones, incluso en las revisiones más recientes sobre este tipo de soporte se sigue considerando la incapacidad de protección de la vía aérea como una contraindicación para su uso (349).

Por otro lado, cuando comenzaron a comunicarse series clínicas de pacientes con insuficiencia respiratoria tratados con VNI, se hizo especial hincapié no solo en el porcentaje de pacientes en los que podía evitarse la intubación al ser la técnica efectiva, sino también en los factores de riesgo para éxito o fracaso de la terapia ventilatoria no invasiva. Mediante el conocimiento de estos factores se podría acotar mejor el uso de la VNI, sobre todo para una mejor selección de pacientes en los cuales la técnica podría ser efectiva y segura. De esta forma, entre las variables analizadas se encontraban algunas mediciones de la función neurológica de los pacientes y en algunos estudios se objetivó que la VNI era menos efectiva para evitar la intubación en aquellos pacientes con un deterioro de la función neurológica al inicio o durante la VNI (330,331). Por estas razones se ha ido acrecentando la sensación de que los pacientes con IRA con deterioro de conciencia no eran buenos candidatos a VNI y en las revisiones que se siguen publicando sobre la técnica persiste la contraindicación para su utilización o al menos se considera una técnica no recomendada (52). Así, se sigue considerando a la ventilación convencional mediante tubo endotraqueal el modo ventilatorio “gold estándar” para pacientes con deterioro de conciencia e insuficiencia respiratoria.

Pese a ello, y debido a que los pacientes con IRA pueden tener orden de no intubación, empezó a aplicarse la técnica ventilatoria no invasiva en los pacientes con deterioro neurológico y en algunos casos en situación de coma hipercápnico, obteniéndose como conclusiones que la técnica podía ser efectiva y los pacientes podía ser dados de alta vivos a su domicilio y, además, que las complicaciones no eran ni tan frecuentes ni tan importantes como se creían. Progresivamente se fueron añadiendo estudios que mostraban claramente que la VNI tanto en modo presión positiva como presión negativa mediante pulmón de acero, era capaz de mejorar el intercambio gaseoso, favorecer el reposo diafragmático y, finalmente, mejorar la mortalidad hospitalaria de los pacientes con EPOC y acidosis respiratoria grave (328). Debido a ello, la contraindicación para utilizar la VNI en los pacientes con disfunción neurológica secundaria a insuficiencia respiratoria empieza a ser cuestionada por muchos grupos de trabajo (53).

## **V.2. PREVALENCIA DE LA DISFUNCIÓN NEUROLÓGICA EN LOS PACIENTES CON INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA**

La prevalencia de la disfunción neurológica en el fallo respiratorio no es bien conocida, debido a que pocos estudios han analizado este punto. En su estudio epidemiológico, Carlucci y cols. (181) encuentran que la necesidad de ventilación mecánica se produce en el 48% de los casos por IRA hipoxémica, 15% de los casos por IRA hipercápnica, 7% por insuficiencia cardíaca y un 30% por coma. Sin embargo, cuando se habla de coma en este artículo no se hace referencia al tipo de coma, y es probable que la mayoría sea debido a causa orgánica o metabólica, más que respiratoria.

Corrado y cols. en su serie de pacientes con coma hipercápnico tratado mediante pulmón de acero (118) analiza a 150 pacientes con coma sobre un total de 1.430 pacientes ingresados con insuficiencia respiratoria aguda, lo que se traduce en una prevalencia del 10,4% de coma hipercápnico en pacientes con insuficiencia respiratoria.

En la serie de Scala y cols. (321) de 153 pacientes con EPOC descompensado tratados con VNI, 60 (39,2%) presentaban deterioro neurológico y 20 de ellos (13,1%), la encefalopatía se consideraba grave mediante la escala de Kelly-Matthay. Estos datos deben contemplarse con cautela ya que de la serie inicial de 685 pacientes evaluados, 485 recibieron únicamente oxigenoterapia, 32 fueron intubados inmediatamente y 15 rehusaron VNI; de todos ellos no se tiene constancia del estado neurológico al ingreso hospitalario. Lo mismo ocurre con el trabajo publicado por Zhu y cols. (338), donde en los pacientes evaluados que fueron directamente intubados, o los que no reciben VNI, no se hace mención del estado neurológico.

Finalmente, en las dos recientes revisiones sobre el tema realizadas por Raffaele Scala, en ninguna se hace mención sobre la prevalencia de la encefalopatía hipercápnica en las áreas de urgencias hospitalarias.

En nuestra amplia serie de 3,962 episodios de IRA tratados con ventilación no invasiva, 2.974 (75,1%) presentaban una situación neurológica normal (ECG 15 puntos), y 988 (24,9%) deterioro neurológico (ECG < 15 puntos), presentando coma hipercápnico (ECG ≤ 8 puntos) 256 pacientes (6,4%). Si tenemos en cuenta de que la consulta al intensivista de guardia en nuestro hospital se realiza de forma precoz desde el servicio de urgencias o de la planta de hospitalización, y prácticamente la totalidad de pacientes con insuficiencia respiratoria aguda grave son evaluados para VNI, presenten o no orden de no intubación, la estimación de la prevalencia del paciente con deterioro neurológico y coma secundario a IRA es bastante acertada. Por otro lado, las formas más graves de afectación neurológica en la IRA (ECG < 6 puntos) se presenta en el 2,3% de los pacientes y el 0,6% de los pacientes presenta coma con una puntuación en la ECG de 3 puntos. Estos últimos enfermos presentan un pH arterial extremadamente bajo ( $6,99 \pm 0,08$ ) y PaCO<sub>2</sub> de  $139 \pm 39$ , con un valor mínimo de pH de 6,81 y un máximo de PaCO<sub>2</sub> de 235 mmHg.

Casí todas las series publicadas de pacientes con deterioro neurológico secundario a IRA son pacientes con insuficiencia respiratoria crónica agudizada, sobre todo EPOC (118,321,322,338-340). En nuestra serie se presentan pacientes con diferentes etiologías tanto agudas como crónicas agudizadas. La prevalencia de coma hipercápnico es muy variable según la etiología de la IRA, variando entre 0,3% de los pacientes con insuficiencia respiratoria post-extubación y el 17% de los pacientes con EPOC, seguido del 15,1% de los pacientes con insuficiencia respiratoria secundaria a obesidad mórbida/síndrome de hipoventilación. La menor prevalencia de coma en los pacientes fundamentalmente hipoxémicos, sobre todo con IRA “de novo”, viene determinada por la ausencia de hipercapnia basal y la mayor repercusión respiratoria que condiciona incremento de gravedad que hacen que la consulta médica y por tanto, su detección, sea más rápida. El proceso patológico no tratado o sin respuesta a tratamiento, conllevaría una grave disfunción ventilación/perfusión que junto a la aparición de fatiga muscular podría producir la claudicación del sistema cardiorespiratorio, hipercapnia y finalmente coma. Lógicamente, los pacientes con IRA post-extubación presentan la menor

prevalencia ya que son pacientes que al estar ingresados en hospital o UCI, cuando comienzan a desarrollar el fracaso respiratorio son rápidamente detectados sin que de tiempo a desarrollar coma hipercápnico. De hecho, los dos únicos casos de coma secundario a IRA post-extubación fueron dos pacientes intervenidos quirúrgicamente. El primer caso, una mujer postoperada de tiroides que precisó reintervención por sangrado del lecho quirúrgico, que tras 48 horas de ventilación mecánica fue extubada para desarrollar a las 6 horas insuficiencia respiratoria aguda por parálisis en adducción de ambas cuerdas vocales con desarrollo de hipercápnia aguda y coma, tratándose de forma exitosa con VNI. El segundo caso, fue un hombre postoperado de dehiscencia de sutura que en el postoperatorio desarrollo insuficiencia respiratoria por atelectasía de todo un pulmón, con coma hipercápnico e hipoxemia grave de instauración brusca.

Por último, la prevalencia de los pacientes en coma hipercápnico ha ido disminuyendo con los años, siendo máxima en el año 1998 cuando el 14,5% de los pacientes presentaban coma hipercápnico en el momento de iniciar la VNI, disminuyendo posteriormente hasta el 2,1% en el año 2013, presentando en los últimos 6 años prevalencias menores al 6%. Esta relación entre prevalencia y año de ingreso podría significar una mejor atención recibida por los pacientes, no solo en el ámbito extrahospitalario, sino también en el área de urgencias o planta de hospitalización de nuestro centro. De hecho, la mejora y el aumento de los servicios de emergencias extrahospitalarias, y la disponibilidad de ventilación no invasiva en estos equipos, han hecho que la atención al paciente con insuficiencia respiratoria haya mejorado ostensiblemente en los últimos años.

### **V.3. EFECTIVIDAD DE LA VNI EN EL TRATAMIENTO DEL COMA HIPERCÁPNICO SECUNDARIO A INSUFICIENCIA RESPIRATORIA**

La mejoría del estado de consciencia debido a una alteración del intercambio gaseoso puede lograrse con la aplicación de VNI. En los pacientes en coma hipercápnico, la recuperación de 15 puntos en la escala de coma de Glasgow se consigue en 223 casos (87,1%).

En nuestro trabajo definimos el éxito de la VNI 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 VNI. De esta forma, intentamos evitar el sesgo producido por los pacientes que presentan orden de no intubación. Si se definiera el éxito de VNI como únicamente la evitación de intubación, los pacientes con orden de no intubación podrían fallecer sin intubarse y considerarse 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 VNI y en adecuada situación de conciencia, evitamos el sesgo de pacientes que son dados de alta a planta para morir acompañado de su familia por futilidad del tratamiento.

De esta forma, en nuestra serie de pacientes con diversas etiologías de IRA, la frecuencia global de éxito de la VNI y de mortalidad hospitalaria es del 70,7% y 28,4%, respectivamente, ambas claramente sin relación con la presencia o no de coma hipercápnico al inicio de la VNI. De hecho, el éxito de la VNI en los pacientes con coma hipercápnico (ECG 3 a 8 puntos) es del 78,1% y la de pacientes con mejor estado de conciencia del 70,2% ( $p = 0,007$ ). La mortalidad de los pacientes en coma hipercápnico no difiere de los que presentan mejor estado de conciencia, 25,5% y 28,6%, respectivamente. Por tanto, en este trabajo, la efectividad valorada por el éxito de la VNI es mayor en los pacientes en coma y la supervivencia hospitalaria no se afecta por la presencia de coma hipercápnico secundario a fallo respiratorio agudo.

Estos resultados están en consonancia con la mayoría de las publicaciones que han abordado este problema. Aunque circunscrita a pacientes con fallo respiratorio crónico agudizado, la serie de pacientes con coma hipercápnico más parecida a la nuestra es la de Corrado y cols. (118), en la que los pacientes presentaban un pH medio de 7,13, PaCO<sub>2</sub> de 112 mmHg y ECG media de 6,6, consiguiéndose el éxito en el 70% de los casos mientras que la mortalidad hospitalaria era del 24%. En este trabajo, sin embargo, no se analiza ni menciona el éxito ni la mortalidad de los pacientes con insuficiencia respiratoria pero sin afectación de conciencia.

Resultados similares presenta Zhu y cols. (338) con una tasa de éxito de 72,7%, que igual que en nuestro trabajo, es ligeramente superior con significación estadística a la de los pacientes con mejor estado de conciencia (68,2%). Sin embargo, en este estudio la mortalidad hospitalaria es muy baja, tanto en los pacientes con deterioro neurológico (13,2%) como en los pacientes con ECG mayor de 10 puntos (14,3%), lo que podría estar relacionado con una menor gravedad de los pacientes (ECG media 7,5 y pH arterial 7,18). Mejores resultados obtiene Briones y cols. (339) en su serie de 12 pacientes EPOC con coma hipercápnico, con un porcentaje de intubación endotraqueal del 16,6% y mortalidad hospitalaria de 16%. Estas cifras de mortalidad hospitalaria en pacientes graves podrían explicarse, al menos en parte, al ser una serie de casos no muy numerosa.

Aunque la población estudiada por Dueñas y cols. (336) tampoco es muy numerosa, su estudio tiene enorme importancia ya que analiza 13 pacientes en coma hipercápnico con orden de no intubación y tratados en planta convencional al ser descartado el ingreso en UCI. Este tipo de pacientes forma una población especial donde podría esperarse una mortalidad muy elevada (295). Todos los pacientes presentaban una puntuación en la ECG de menos de 8 puntos, con un pH medio de 7,18 y PaCO<sub>2</sub> de 92 mmHg. La mortalidad hospitalaria fue del 31%. En nuestra serie, de los 74 pacientes que presentaban coma hipercápnico y orden de no intubación, el éxito de la VNI se alcanzó en 51 (68,9%) pero únicamente fueron dados de alta vivos 39 pacientes (mortalidad 52,7%). Esta elevada mortalidad se

explicaría por la gravedad de los pacientes en nuestra serie, presentando una puntuación media de SAPS II de 58, pH arterial 7,08 y ECG de 5,6 puntos, estando en consonancia con las tasas de éxito en algunas de las series de pacientes con orden de no intubación y mejor situación de conciencia (299).

Sin embargo, no todos los trabajos publicados muestran unas cifras de éxito y mortalidad tan aceptables. En la serie de Scala y cols. (321), donde la afectación neurológica se valoraba por la escala de Kelly-Matthey, los pacientes EPOC con afectación neurológica grave (puntuación mayor de 3) que además presentaban una mediana de 7 puntos en la ECG y con unos parámetros respiratorio bastante menos alterados que las mostradas en nuestro trabajo (pH 7,22, PaCO<sub>2</sub> 91 mmHg y PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 155), la tasa de fracaso de la VNI y de mortalidad hospitalaria fueron del 45% en ambos casos. Además, se observa un aumento progresivo en el fracaso de la VNI y mortalidad hospitalaria a medida que la afectación neurológica va haciéndose más intensa, lo que no se muestra tan claramente en nuestro trabajo, posiblemente debido a la diferente población estudiada, homogénea (EPOC) en el caso de Scala y muy heterogénea (diferentes etiologías de IRA) en el nuestro. Sin embargo, este mismo autor unos años más tarde publica un nuevo estudio con mejores resultados (322). Mediante un diseño casos-control compara 40 pacientes con deterioro neurológico grave (grado 3 a 5 de la escala de Kelly-Matthey) tratados mediante VNI o VMI. El porcentaje de fracasos en los 20 pacientes tratados con VNI fue del 35% y la mortalidad hospitalaria 25%.

Pese al primer estudio de Scala y cols. (321) donde presenta una tasa de fracaso de la VNI y de mortalidad hospitalaria bastante más elevadas que el resto de series, se podría esperar una probabilidad de éxito de la VNI alrededor del 70% con una mortalidad hospitalaria alrededor del 20-30% en el paciente en coma hipercápnico.

En nuestro trabajo, relacionando las causas de IRA y la efectividad de la técnica, en los pacientes en coma, medida tanto por el éxito de la VNI como por la mortalidad



hospitalaria, no se encuentra relación significativa en ninguna de las etiologías estudiadas de forma individual, ni agrupando a los pacientes en IRA “de novo” o IRCA. Aunque lógicamente los pacientes con IRA hipoxémica, sobre todo los pacientes diagnosticados de SDRA y neumonía, presentan mayor porcentajes de fracaso y mortalidad, las cifras no muestran diferencias significativas según el estado de conciencia. Es más, algunas patologías, aun sin significación estadística, presentan una tendencia a mayor número de éxitos de VNI en los pacientes con afectación neurológica grave. Los pacientes con SDRA en coma tienen éxito en la VNI del 28,6% y los que presentan mejor nivel de conciencia del 27,7%. Igual ocurre con el grupo de pacientes con EAPc y con el grupo de miscelánea de pacientes con IRA aguda hipoxémica. Probablemente varias explicaciones puedan explicar estos hallazgos. Por un lado, el escaso número de pacientes en algunas de estas patologías puede ocasionar porcentajes tan dispares. Pero posiblemente la causa para estos resultados estén relacionados con la diferencia de la prevalencia de shock en estos pacientes. En los pacientes con IRA la presencia de shock es un fuerte predictor de fracaso de VNI, con fracaso de VNI del 100% en los casos de SDRA cuando el shock estaba presente (214). La prevalencia de shock es mayor de forma significativa en los pacientes con mejor nivel de conciencia y sobre todo en patología hipoxémica. La frecuencia de shock en neumonía es del 32%, en SDRA 43,5%, en EAPc 19,7%, en otras causas agudas 37,5%, en IRA post-extubación 2,9%, en EPOC 3,8%, en asma 0%, en obesidad mórbida 4,5% y en otras crónicas 10,4%. En nuestra serie de casos, el shock se presenta más frecuente en el grupo de pacientes con mejor estado de conciencia (18,5%), mientras que en pacientes con coma el porcentaje es menor (13%). La presencia de coma y shock condiciona un porcentaje de éxito del 34,3% y coma sin shock del 85,1%. Esto podría explicar que en algunos grupos de pacientes en coma el éxito de la VNI sea mayor que en pacientes con mejor nivel de conciencia. Pero además, nuestra experiencia en VNI nos lleva a afirmar que la presencia de coma en un paciente no añade más dificultad a la hora de aplicar VNI. En general, podríamos afirmar que la mayoría de las veces es más fácil aplicar ventilación no invasiva en este grupo de pacientes que en los que mantienen una situación de conciencia normal y taquipnea intensa. Es más, la experiencia nos demuestra que cuando los pacientes en coma suelen

presentar problemas de intolerancia al soporte no invasivo, no es durante la fase de coma, sino, más bien, cuando el paciente va recuperando consciencia.

Otra forma de analizar la efectividad de una técnica sería mediante el cálculo de la tasa estandarizada de mortalidad (342). 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. Aun 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 tasa estandarizada de mortalidad en los pacientes con coma hipercápnico es de 0,46 y la de los pacientes con mejor estado de consciencia de 0,90. Lo que podría deducirse de estas cifras es que los pacientes con formas más graves de fallo respiratorio se benefician más de la evitación de la intubación derivada del uso de VNI y la disminución de la mortalidad sería mayor en los pacientes con peor estado de consciencia. En los pacientes con IRA y coma hipercápnico con éxito de la terapia ventilatoria la tasa estandarizada de mortalidad disminuye aún más, 0,25 mientras que en los que fracasa se mantiene en 0,98. Estas cifras apunta a que el mayor beneficio de la VNI se produce en los pacientes con éxito en la VNI donde se evita la intubación endotraqueal, mientras que en los pacientes donde la técnica fracasa el beneficio es mucho menor, pero al menos sin incremento de la tasa estandarizada de mortalidad, lo que podría indicar que no se produce un exceso de mortalidad en estos pacientes.

En conclusión, todos estos datos apuntan a que los pacientes con coma hipercápnico secundario a IRA, la aplicación de VNI es muy efectiva para impedir la intubación y/o el éxitus de los pacientes.

#### **V.4. SEGURIDAD DEL PACIENTE EN COMA HIPERCÁPNICO. COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LA VENTILACIÓN NO INVASIVA**

La seguridad de la VNI, aplicada a los pacientes en coma hipercápnico, hace referencia a los riesgos inherentes de esta técnica ventilatoria, que pueden exacerbarse en los pacientes con una afectación del estado de conciencia. Si el coma condiciona una disminución de los mecanismos de defensa de la vía aérea, que habitualmente minimizan el riesgo de paso de contenido desde la orofaringe, o la vía digestiva, al sistema broncopulmonar podría teorizarse que la ventilación no invasiva condicionaría mayor número de complicaciones que la que presentarían los pacientes con mejor situación neurológica. De hecho, esta ha sido la causa de que el coma hipercápnico se considere una contraindicación para el uso de VNI.

En esta amplia serie de pacientes con IRA tratados mediante ventilación no invasiva, las complicaciones relacionadas con la VNI son frecuentes, afectando al 33% de los pacientes analizados pero sin presentar diferencias entre los que presentan coma (35,2%) frente a los que presentan estado de conciencia más conservado (32,9%). De forma individual, ninguna de las complicaciones analizadas difiere entre los dos grupos, excepto la tendencia, no significativa, de incremento en el número de pacientes con distensión gástrica y vómitos en el grupo con mayor afectación de la conciencia.

La frecuencia de complicaciones relacionadas con VNI es elevada en esta serie, aunque de acuerdo a lo publicado en otras series, donde la frecuencia es muy variable (39, 151,152). Esta tasa elevada 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. La lesión cutánea por presión de la mascarilla es la principal complicación de la VNI. En este trabajo se contabiliza cualquier lesión que aparece en la superficie facial, en la zona de aplicación de la interfaz, que produzca enrojecimiento cutáneo y dolor o molestia con la colocación de la mascarilla, presentándose en el 27,2% de los pacientes. Gregoretti y cols. (350) en un ensayo controlado y aleatorizado evidencia lesión cutánea en el 100% de los

pacientes asignados a mascarilla orofacial y necesidad de VNI con una duración de más de 12 horas. La presencia de lesión cutánea en todos los pacientes, podría explicarse por la no instauración de medidas preventivas como la aplicaciones de parches coloidales para prevenir lesión y sobre todo porque contabilizarían cualquier enrojecimiento de la piel. En los pacientes en coma hipercápnico, la lesión cutánea varía entre el 23% en la serie publicada por Dueñas y cols, (336), el 20% de los pacientes con afectación neurológica en la serie de Scala y cols. (322), el 8,3% en la serie de Briones y cols. (339), y en 26,6% en la serie de pacientes con alteración de conciencia, con EPOC y neumonía, a los que se aplica VNI y se realiza fibrobroncoscopia (340). Aunque la lesión cutánea es frecuente en nuestra serie, la forma más grave, ulceración o necrosis de la piel del puente nasal o de la frente, se observa con menos frecuencia, afectando a 292 pacientes (7,4%), sin diferencias entre el grupo de pacientes en coma con respecto a los que no presentaban coma (7,2% y 7,5%, respectivamente).

Entre las complicaciones más importantes y que se pueden relacionar con un empeoramiento de la IRA destacan la distensión gástrica, vómitos, broncoaspiración, neumotórax, claustrofobia e infección pulmonar. Todas estas complicaciones son muy poco frecuentes en nuestros pacientes, con excepción de la claustrofobia que provoca intolerancia (7,4%), aunque únicamente en el 1,5% de los casos produce un rechazo total de la VNI que impide su aplicación. De las complicaciones que pueden relacionarse con el estado de conciencia, existe una tendencia a ser más frecuentes en el grupo de pacientes en coma. La distensión gástrica es más frecuente (5,9% en pacientes en coma frente a 3,6% en los que presentan mejor estado de conciencia) pudiendo estar relacionado con la utilización de presiones inspiratorias y de soporte más elevadas en estos pacientes. Los diferentes trabajos que analizan los resultados de la VNI en pacientes con afectación neurológica, muestran resultados dispares en la presentación de esta complicación. Así, Scala y cols. (321) objetiva un incremento en esta complicación en los 4 grupos de pacientes con diferentes grados de afectación neurológica: 5, 15, 20 y 35% de los pacientes presentan distensión gástrica según presenten un estado neurológico normal, afectación ligera,

moderada o grave, respectivamente. Sin embargo en la segunda serie publicada por Scala y cols. (322), los pacientes con afectación neurológica grave tratados con VNI, únicamente el 15% presentaron distensión gástrica. Por su parte, Dueñas y cols. (336) no reporta ningún caso de distensión gástrica en su serie de 13 pacientes con orden de no intubación, y Briones y cols. (339) comunica un 8% en la suya. Finalmente, Zhu y cols. (338) en su estudio, la distensión gástrica la presenta el 22% de los pacientes con ECG menor de 10 puntos y 19% en los que presentan al menos 10 puntos, pese a que los pacientes con peor estado de conciencia les fue colocada una sonda nasogástrica. En relación con la sonda nasogástrica, en nuestra UCI durante los primeros años de este estudio se colocaba de forma sistemática a todos los pacientes en coma hipercápnico. Tras el análisis de las complicaciones relacionada con la VNI y tras objetivar su baja frecuencia, se decidió no utilizarla excepto en paciente con distensión gástrica que ocasionaba síntomas, para no aumentar las fugas aéreas que pudieran favorecer la asincronía paciente-ventilador.

En todas las series publicadas, pese a ser la distensión gástrica frecuente, los vómitos, la broncoaspiración y la infección respiratoria nosocomial fueron muy poco frecuentes. En nuestra serie, los vómitos lo presentaron menos del 1% de los pacientes, 2% en el grupo en coma y 0,8% en el grupo con mejor función neurológica, pero la broncoaspiración lo presentaron únicamente 12 pacientes, dos pacientes en coma y 10 con mejor estado de conciencia y solo hubo 1 caso de neumonía nosocomial en el grupo de pacientes en coma. En el resto de series, estas complicaciones se presentan raramente. Corrado (118) muestra únicamente 5 casos (3,3%) de neumonía aspirativa donde, además, todas pudieron ser tratadas convenientemente mediante ventilación no invasiva. Zhu y cols. comunica un único caso de vómito que precisó de intubación endotraqueal en su serie de pacientes EPOC (338) pero ni en la serie de Dueñas y cols. (336), Briones y cols. (339) ni en las tres de Scala (321,322,340) se comunica ningún caso de vómitos, broncoaspiración o neumonía nosocomial.

Otra de las complicaciones importantes relacionada con la VNI es la presencia de claustrofobia que produce discomfort e intolerancia. Pese a que el discomfort es

frecuente, afectando hasta al 50% de los pacientes (152), suele minimizarse mediante la explicación de la técnica al paciente y, generalmente, no tienen mayor repercusión. Sin embargo, las formas más graves de claustrofobia son menos frecuentes (5-10%) pero pueden producir una intolerancia total a la VNI que lleve a la suspensión de la técnica. En nuestra serie, el 7% de los pacientes presentaron claustrofobia, sin diferencia entre los dos grupos de pacientes, motivando la suspensión de la VNI por intolerancia total en 0,4% de los pacientes en coma y 1,6% de los pacientes con mejor estado de conciencia. En la serie de Dueñas y cols. el 30% de los pacientes en coma presentaron agitación psicomotriz pero en ningún caso motivó la suspensión de la VNI (336).

Otra de las complicaciones poco frecuentes pero graves que pueden relacionarse con la VNI es la presentación de neumotórax. En la génesis del neumotórax durante la VNI se puede implicar no solo las presiones utilizadas 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 menos del 1% de los pacientes, 21 neumotorax, pero de ellos 10 fueron iatrogénicos en el curso de punción pleural y con un porcentaje similar entre los pacientes de los dos grupos analizados, de acuerdo a su estado neurológico. Los casos publicados de neumotorax durante la VNI son anecdóticos (351,352), tanto en el paciente agudo como crónico. Solo una publicación detecta un número de neumotórax muy elevado en pacientes tratados con VNI, Fukushima y cols., en una serie de 63 pacientes que precisaron VNI en 72 ocasiones (353), encontraron 5 neumotorax (6,9%).

El resultado final de la aparición de complicaciones derivadas de la VNI en nuestra serie es la presencia de un número de complicaciones por paciente que no difiere entre los pacientes con ECG 3-8 y los que presentan ECG 9-15, y que tampoco difieren de las tasas de complicaciones publicadas previamente en pacientes con o sin afectación de la conciencia.

El bajo número de complicaciones graves derivadas de la VNI hallada en nuestra serie de coma hipercápnico podría estar en relación con la rapidez de mejoría del estado de conciencia de los pacientes, lo que motivaría una recuperación de los mecanismos de defensa pulmonar y junto a la disminución de las presiones elevadas utilizadas en el ventilador a medida que se produce la mejoría respiratoria, impediría que la distensión gástrica favoreciera los vómitos, éstos a la broncoaspiración y finalmente la infección nosocomial respiratoria. Entre los pacientes en coma hipercápnico con recuperación de conciencia, el tiempo medio de recuperación de 15 puntos en la escala de coma de Glasgow fue 4,1 horas con una mediana de 3 horas, y el 92,9% de los pacientes han recuperado 15 puntos en la escala de Glasgow a las 6 horas de iniciada la terapia ventilatoria cuando ésta es exitosa. Estos hallazgos también han sido observados por otros autores, así, Scala y cols. (322) muestra una mejoría de la situación neurológica en más de un punto en la escala de Kelly-Matthey en los pacientes con grave deterioro de conciencia a las 2 horas de iniciada la VNI. Esta rápida recuperación cuando la ventilación es efectiva, explicaría el bajo número de complicaciones derivadas de la alteración de los mecanismos de protección pulmonar.

## V.5. FACTORES PREDICTIVOS DEL ÉXITO DE LA VNI EN PACIENTES EN COMA HIPERCÁPNICO

El conocimiento de los factores predictivos del resultado de la VNI 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 ser éxito. Con ello, podríamos acotar de forma más segura qué pacientes podrían beneficiarse mejor de la técnica y cuáles deberían ser intubados directamente y no exponerlos a un retraso de la terapia que precisa. El estudio de los factores predictivos del resultado de la VNI se ha realizado abordando la relación entre variables mediante análisis univariante y multivariante.

Mediante análisis univariante, la mayoría de los parámetros neurológicos, hemodinámicos o respiratorios al inicio de la VNI no se relaciona con el resultado de la VNI. De hecho, en los pacientes en los que la VNI es exitosa, el valor medio de la ECG es de 6,3 y el pH 7,09 mientras que en los que la VNI fracasa es de 5,9 y 7,09 respectivamente. Cuando se relaciona el resultado con el nivel de la ECG al inicio de la terapia ventilatoria se observa una relación significativa, con un mayor número de fracasos en los pacientes con puntuaciones más bajas de la escala. Estos hallazgos están en consonancia con los observados en la serie de Corrado y cols. (118) donde la presencia de menos de 7 puntos de la ECG era un factor de riesgo independiente para fracaso de la técnica y donde el 100% de los pacientes con ECG de 3 puntos fracasaba la VNI, aumentando de forma progresiva el porcentaje de éxito a medida que se elevaba la puntuación de la ECG. Sin embargo, en nuestra serie, incluso en los pacientes con mayor afectación neurológica se obtiene un éxito de la VNI elevado. De hecho, 20 de nuestros pacientes en coma presentaban un pH al inicio menor de 7, de ellos 14 (70%) fueron tratados con éxito con VNI.

Si los parámetros al inicio de la VNI no son buenos discriminantes del resultado de la VNI, no ocurre lo mismo con estos parámetros medidos a la hora de aplicada la técnica ventilatoria. La función neurológica medida mediante la ECG a la hora de



VNI aumenta, con respecto al nivel basal al inicio de la VNI, en 5,1 puntos de media en los pacientes con éxito y solo 1,7 puntos en los que fracasa. El valor de la ECG a la hora de iniciada la terapia ventilatoria, es uno de los factores independientes del resultado de la VNI mediante análisis multivariante; cada punto de mejoría en la ECG a la hora de iniciar VNI incrementa la posibilidad de éxito casi 1,8 veces. De igual forma la frecuencia respiratoria y la PaCO<sub>2</sub> medidas a la hora se relacionan, mediante análisis multivariante, con el resultado de la VNI. Estos hallazgos han sido mostrados por otros autores (165). Por tanto, se podría decir que en nuestro estudio, a la hora de iniciada la terapia ventilatoria, cuando la técnica iba a tener éxito, se experimentaba una rápida mejoría tanto de la frecuencia respiratoria, del trabajo respiratorio así como de los parámetros respiratorios con una disminución significativa de la PaCO<sub>2</sub> y aumento de pH. Consecuencia de todo esto es la mejoría del estado neurológico del paciente.

De forma univariante, una de las variables analizadas que se relacionan con el éxito o fracaso de la VNI en los pacientes en coma hipercápnico es la etiología de la IRA. A diferencia de la mayoría de trabajos donde la población estudiada es únicamente IRCA, nosotros, además, presentamos una serie de pacientes en coma con IRA “de novo”. Las etiologías agudas fundamentalmente hipoxémicas, excepto el edema agudo de pulmón, presentan un porcentaje de fracaso mucho más elevado que el de la patología respiratoria crónica hipercápnica, siendo ésta máxima en caso de las formas más graves de fallo respiratorio, el síndrome de distrés respiratorio agudo y neumonía. Aunque las series de pacientes con deterioro neurológico tratados con VNI suelen incluir algunos pacientes con EPOC descompensado por neumonía, los resultados en este subgrupo de pacientes no estaban bien reflejados en los estudios (321). En el caso de los pacientes en coma y neumonía, nuestro porcentaje de éxito es incluso mejor que alguna serie de pacientes con neumonía y función neurológica normal (354), pero en los pacientes con SDRA, la presencia de coma hipercápnico se relaciona con unas cifras de éxito, muy por debajo de la descrita previamente en pacientes con SDRA y conciencia normal (215).

Ni la edad ni el género se relaciona con el resultado de la VNI en los pacientes en coma hipercápnico. Aunque el género no se suele relacionar con el resultado de la VNI, la edad en el estudio de Corrado y cols. (118) era un factor independiente para fracaso de la VNI (3,3 veces más frecuente el fracaso en mayores de 70 años). Este hallazgo no se encuentra en nuestro trabajo donde la edad media era similar en pacientes con éxito o fracaso. Sin embargo, el nivel de gravedad, medido por cualquiera de los índices utilizados en UCI, se relaciona claramente con el resultado. Los pacientes con fracaso de VNI presentan un nivel más elevado en el índice SAPS II (valor medio 63,9) que los que en la técnica es exitosa (valor medio 51,9). Este hallazgo se ha comunicado en series generales de pacientes tanto en análisis univariante (176) como en multivariante (326). También se relaciona el resultado de la VNI con otra circunstancia que está en relación con la gravedad del paciente, el síndrome de disfunción multiorgánica, que puede evaluarse también por diferentes índices de gradación. En nuestro caso utilizamos el índice SOFA por su facilidad en la medición. En los pacientes con IRA y coma hipercápnico, la mayor afectación multiorgánica, que se corresponde con un SOFA máximo más elevado, es un claro prescriptor de fracaso de VNI (valor medio de 11,3 en casos de fracaso y 7,5 en los que la VNI es exitosa). Estos relacion entre disfunción multiorgánica y fracaso de VNI se mantiene claramente mediante análisis multivariante. Este hallazgo en nuestro trabajo está en consonancia con algunas recomendaciones sobre la contraindicación de VNI en caso de presencia de inestabilidad hemodinámica o fracaso de órgano diferente al respiratorio (60). De hecho, en nuestra serie, la presencia de shock o un menor nivel de presión arterial media al inicio de la VNI se relaciona claramente con el fracaso. Aunque en nuestra unidad la presencia de fracaso multiorgánico no es una contraindicación absoluta para VNI, hay que esperar un mayor número de fracasos de la VNI a medida que exista un mayor número de órganos disfuncionantes. La asociación de shock y fracaso de la VNI fue claramente establecida por Rana y cols. (214), siendo confirmada por otros autores. Así, se ha establecido una relación entre incremento de la gravedad de la disfunción multiorgánica y el fracaso de la VNI en niños con lesión pulmonar aguda, donde a medida que se suman un nuevo fallo orgánico, la posibilidad de

fracaso de la VNI aumenta considerablemente (355) y también en adultos con neumonía debido a virus H1N1 (224).

Una variable claramente relacionada con el fracaso de la VNI, mediante análisis univariante, es la presencia de inmunodepresión, factor que no suele medirse en los índices de fracaso multiorgánico, pero que suele estar relacionado con mayor gravedad por su posibilidad de incrementar el número de complicaciones, sobre todo infecciosas.

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. Cuando los pacientes ingresan procedentes de urgencias, el éxito es mayor que si proceden de planta de hospitalización, y en este último caso, un mayor número de días ingresado antes de la admisión en UCI muestra una tendencia a presentar 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 la aplicación de VNI se demora. Este hecho está favorecido porque la aplicación de VNI 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, lo que 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 VNI con el resultado de la VNI, 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 ni de módulo de oxigenoterapia. La explicación podría venir determinada por al menos dos razones. En primer lugar, a los pacientes con IRA más graves, en los que presumiblemente hay una mayor posibilidad de fracaso, tendemos a aplicarles los ventiladores con

mayor número de prestaciones. En segundo lugar, el modelo BIPAP ST-D es un ventilador que es capaz de suplir las demandas ventilatorias de los pacientes, sobre todo con IRC agudizada, que son la mayoría de los que presentan coma hipercápnico.

Otro hallazgo que puede llevar a confusión es la relación entre los niveles de asistencia inspiratoria y espiratoria y el fracaso de la VNI. Los pacientes con fracaso de la VNI presentan niveles más elevados de IPAP y EPAP que los pacientes en los que la VNI es exitosa. Pero esto no quiere decir que la utilización de presiones de asistencia elevadas conduciría a un mayor número de fracasos, 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 pacientes sin mejoría con VNI, con mantenimiento de la hipercápnia o empeoramiento del índice de oxigenación, intentamos mejorar el intercambio gaseoso aplicando mayores niveles de presión. De igual forma, la duración de la VNI, tanto en días como horas, es significativamente mayor en los pacientes con éxito. Probablemente, esto puede estar en relación con que el fracaso conduce, en algunos casos, de forma muy precoz, a la intubación endotraqueal y ventilación convencional, acortando el tiempo de VNI.

Finalmente, en los pacientes en coma, la aparición de complicaciones relacionadas con la VNI es más frecuente en aquellos con fracaso de la misma, aunque sin alcanzar significación estadística. Aunque habitualmente consideradas como menores, las complicaciones relacionadas con la VNI pueden tener mucha importancia al estar relacionada con el fracaso, al dificultar su aplicación. De hecho, el 34% de los pacientes con éxito las desarrollaron frente al 39,3% de los fracasos. Entre ellas destaca las lesiones cutáneas como las más frecuentes (28,5 y 30,4%, respectivamente) y 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 de que una buena adaptabilidad a la mascarilla, que permita al paciente sentirse confortable, es clave para alcanzar el

éxito y evitar la intubación (131). Entre el resto de complicaciones, destaca la mayor frecuencia, esta vez sí de forma significativa, en la frecuencia de distensión gástrica y vómitos en los pacientes con fracaso de la terapia, probablemente en relación con un mayor nivel de presión inspiratoria y espiratoria aplicada en estos pacientes.

## V.6. FACTORES PREDICTIVOS DE MORTALIDAD HOSPITALARIA EN PACIENTES EN COMA HIPERCÁPNICO

De forma similar a lo que ocurre con los factores predictivos del resultado de la VNI, numerosos factores se encuentran relacionados con la supervivencia hospitalaria de los pacientes con coma hipercápnico y tratados con VNI.

Entre los parámetros neurológicos, hemodinámicos y respiratorios, la ECG al inicio de la terapia no se relaciona significativamente con la mortalidad, excepto la presión arterial media y la frecuencia respiratoria. Los pacientes que sobreviven presentan un valor medio en la ECG de 6,2 puntos y los que fallecen 5,8. Pero sí se observa claramente un incremento de mortalidad en los casos de mayor afectación neurológica, con mortalidad del 42,3% en pacientes con 4 puntos en la escala de Glasgow al ingreso y 31,8% en los que presentan 3 puntos. Estos datos, están en consonancia, aunque difieren en la magnitud de las cifras, con los que comunican otros autores. Corrado y cols. (118) encuentra que el nivel de afectación neurológica aumenta de forma progresiva, no solo el fracaso de la VNI, sino además, la mortalidad hospitalaria (mortalidad del 80% en pacientes con 3 puntos en la ECG, 60% con 4 puntos, 30% con 5 puntos, 17% con 6 y 7 puntos, y 15% con 8 puntos). De igual forma, Scala y cols. (321) encuentra que en los pacientes con afectación neurológica ligera, la mortalidad era del 15%, elevándose al 20% en afectación moderada y 45% en afectación grave.

Tan importante o más aún es la evolución del estado neurológico tras el inicio del soporte no invasivo. A la hora de terapia, los pacientes que sobreviven presentan una elevación de la ECG hasta un valor medio de 10,8 (mejoría de 4,5 puntos) y los que fallecen el promedio es de 9,3 (mejoría de 3,5 puntos). De igual forma, la mayoría de parámetros analíticos y constantes clínicas analizadas a la hora de la terapia ventilatoria, son significativamente peores en los pacientes que finalmente fallecen en el hospital, indicando que el fracaso en mejorar los parámetros respiratorios condiciona fracaso de la VNI y, finalmente, redundando en la evolución de los pacientes. De estas variables estudiadas, únicamente la frecuencia respiratoria a la hora de terapia persiste como factor predictor de muerte en el

análisis multivariante, de forma similar a lo comunicado por otros autores en pacientes con IRCA secundaria a EPOC (179) y en otras causas de IRA (198,233).

Ni el momento de ingreso, año y mes, ni el tipo de insuficiencia respiratoria se relaciona con la mortalidad. Aunque los pacientes con IRA “de novo” presenta mayor mortalidad que la IRC agudizada, ésta no alcanza la significación estadística. En cuanto a la etiología del proceso respiratorio, existen diferencias en la mortalidad entre las diferentes causas de fracaso respiratorio. Las mayores mortalidades se producen entre los pacientes con neumonía o SDRA, siendo las mortalidades más bajas en los pacientes en coma con fracaso respiratorio post-extubación, la miscelánea de causas hipoxémicas y los afectos de síndrome obesidad hipoventilación. La miscelánea de pacientes con “otras etiologías crónicas” son los que más mortalidad presentan dentro de los pacientes crónicos alcanzando un 41,7%.

Tampoco la edad y el género se relacionan con la supervivencia. A diferencia de otros estudios, en nuestros pacientes en coma, el IMC no se relaciona con la mortalidad. Hutter y cols., en una población heterogénea de pacientes con IRA encuentra que en los pacientes que fracasa la técnica ventilatoria no invasiva el IMC era menor que en los que la técnica era exitosa, presentando una elevada mortalidad los pacientes con fracaso de la VNI. Lógicamente, la puntuación en los índices de gravedad estudiados, tanto el índice APACHE II, SAPS II y también la disfunción multiorgánica medida mediante el índice SOFA o la presencia de shock, se relacionan claramente con la mortalidad. Sin embargo, la única de estas cuatro variables que persiste como factor predictivo independiente en el análisis multivariante es el índice SOFA de disfunción multiorgánica. Aunque el fracaso multiorgánico en los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda tratados con VNI ha sido poco estudiado debido a que muchos autores lo consideran una contraindicación para su utilización, los trabajos publicados en series generales de pacientes críticos han demostrado una estrecha relación entre el grado de disfunción multiorgánica y la supervivencia hospitalaria (356,357), similar a lo que ocurre en nuestro estudio.

Entre los antecedentes y comorbilidades estudiadas, dos factores se relacionan con un peor pronóstico, la presencia de inmunodepresión y la de orden de no intubación. Esta última, es uno de los factores más importantes que se relacionan con la supervivencia, tanto en análisis uni como multivariante. La presencia durante la estancia de orden de no intubación en un paciente aumenta la probabilidad de muerte 5,45 veces. Este hallazgo está de acuerdo 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 VNI y presentan esta limitación de esfuerzo terapéutico (295,299,300).

En relación con el tipo de ventilador y los parámetros utilizados en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria, de nuevo, el tipo de ventilador pese a las diferencias teóricas entre ellos, no se relaciona con el pronóstico. Sí observamos diferencias en los niveles de presión utilizados en los dos grupos de pacientes. Los pacientes que fallecen reciben presiones más elevadas que los que viven, considerándose más unos marcadores de mal pronóstico que factores que predisponen a un peor resultado. Motivado por la necesidad de mejorar la ventilación y oxigenación de los pacientes que inicialmente no responden a la terapia, nos vemos obligados en muchas ocasiones a elevar la presión para optimizar el tratamiento, muchas veces sin conseguirlo.

Los pacientes que mueren en el hospital, presentan más complicaciones que los que sobreviven, lo que podría estar relacionado con una mayor duración de la VNI. Aunque el número de complicaciones por paciente no difiere de forma significativa entre los pacientes que sobreviven o fallecen en el hospital, sí que se observa un mayor número de complicaciones en los fallecidos. De igual forma, las complicaciones específicas (lesión cutánea, irritación ocular y la distensión gástrica), están relacionadas con el pronóstico del paciente, y son complicaciones relacionadas con la mayor duración de la VNI y el nivel de presión aplicada. Si la duración media de la VNI en los pacientes que sobreviven es de 33,9 horas, ésta se



eleva a 42,4 horas en los pacientes que fallecen. Esta diferencia de casi 10 horas de media en la terapia explicaría, fácilmente, el mayor número de complicaciones en estos pacientes. La mayor duración de la VNI en el grupo que fallece podría relacionarse con un mayor número de pacientes con orden de no intubación en este grupo. En estos pacientes, el mantenimiento de la VNI se prolonga hasta la mejoría del fallo respiratorio o el fallecimiento del paciente.

Finalmente, es frecuente en nuestra unidad que un mismo paciente reciba VNI por diferentes causas en el mismo ingreso. Por ejemplo, un paciente recibe VNI por un proceso neumónico y si fracasa la terapia acaba intubado, posteriormente tras la extubación puede recibir de nuevo VNI por fallo respiratorio post-extubación. También se puede dar el caso de un paciente que en un primer ingreso en UCI la aplicación de VNI se realiza por una causa determinada, pero puede reingresar y precisar VNI por otra causa diferente. Se ha analizado la relación entre la necesidad de VNI por múltiple causa y la mortalidad sin encontrar relación. Sí se encuentra relacionada la mortalidad hospitalaria con la necesidad de reingreso en UCI por nuevo episodio de insuficiencia respiratoria tras ser dado de alta a planta de hospitalización convencional. Pero, sobre todo, la presentación de fracaso respiratorio tardío es un buen predictor de mortalidad. Aunque en nuestros pacientes solo se ha relacionado con la mortalidad hospitalaria en análisis univariante, este hallazgo está de acuerdo con lo comunicado por Moretti y cols. (358) en su serie de pacientes con EPOC, que tras una mejoría inicial con VNI, desarrollan un nuevo episodio de insuficiencia respiratoria tras 48 horas de estabilidad respiratoria, condicionando una mortalidad muy elevada en este subgrupo de pacientes e incluso considerándose prioritaria la intubación de estos pacientes, sin previo intento de soporte ventilatorio no invasivo.

Sin embargo, el factor fundamental para disminuir la mortalidad hospitalaria es el éxito de la VNI, que evita la intubación endotraqueal y las complicaciones derivadas de ellas. Mediante análisis multivariante el éxito de la VNI condiciona una posibilidad de muerte 0,217 veces menor o lo que es lo mismo casi 5 veces más posibilidad de supervivencia hospitalaria. Aunque la reducción de mortalidad hospitalaria con el uso de VNI solo está claramente establecida, mediante ensayos

clínicos bien diseñados, en el paciente con EPOC exacerbado grave y posiblemente en el edema agudo de pulmón, los datos de este trabajo apuntan en esta dirección.

## V.7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Nuestro trabajo presenta varias limitaciones:

- En primer lugar, la naturaleza del diseño del estudio impide afirmar con rotundidad que el tratamiento del coma hipercápnico se puede realizar con eficacia y seguridad mediante VNI. La eficacia de este tratamiento debería de ser evaluado mediante un ensayo controlado y aleatorizado que compare VNI frente a intubación endotraqueal y ventilación convencional. 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 VNI posiblemente negarían este trabajo ante la posibilidad de ventilar de forma no invasiva a un paciente donde las “recomendaciones oficiales” siguen siendo la contraindicación absoluta. Pero los defensores de la VNI también podrían argumentar dudas éticas a la hora de intubar a un paciente con la certeza de que la VNI puede ser una opción más adecuada para estos pacientes.
- En segundo lugar, este trabajo ha sido realizado en un centro y una UCI con una amplia experiencia en ventilación no invasiva. Esto puede dificultar la extrapolación de los resultados a otros centros o áreas hospitalarias con menos experiencia o recursos que la nuestra.
- En tercer lugar, todo nuestro trabajo se ha basado en la medición de la función neurológica mediante la escala de coma de Glasgow. Somos conscientes que existen otras escalas para medir esta función, y la elección ha sido realizada de forma arbitraria, al ser la que más extendida está en nuestro medio de trabajo.

- Finalmente, 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 casi seguro 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.

---

## CONCLUSIONES

---

## CONCLUSIONES

- La alteración neurológica en la insuficiencia respiratoria aguda es frecuente en los pacientes ingresados en UCI, con una prevalencia del coma hipercápnico de 6,4% entre los pacientes que reciben ventilación no invasiva, con un claro descenso en los últimos años.
- La situación de coma hipercápnico secundario a insuficiencia respiratoria aguda puede ser tratado de forma efectiva mediante ventilación no invasiva, encontrando, en nuestra serie, una frecuencia de éxito global más elevada que la de los pacientes con mejor estado de conciencia.
- La mortalidad hospitalaria de los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda y tratados con ventilación no invasiva no se ve afectada por la situación de conciencia, que muestran al inicio de la terapia ventilatoria.
- En contra de lo postulado por otros autores, las complicaciones relacionadas con la ventilación no invasiva en los pacientes en coma hipercápnico no difieren de forma importante con respecto a los pacientes que no presentan coma.
- Los factores independientes predictivos de éxito de la ventilación no invasiva en los pacientes en coma hipercápnico son:
  - La gravedad de la disfunción multiorgánica medida mediante el índice SOFA.
  - El estado de conciencia, evaluado mediante la escala de coma de Glasgow, así como la frecuencia respiratoria y el nivel de PaCO<sub>2</sub>, medidos a la hora de iniciado el soporte ventilatorio no invasivo.

- Los factores independientes predictivos de mortalidad hospitalaria en los pacientes en coma hipercápnico son:
  - La gravedad de la disfunción multiorgánica medida mediante el índice SOFA.
  - La presencia de orden de no intubación.
  - La frecuencia respiratoria a la hora de iniciado el soporte ventilatorio no invasivo.
  - El éxito del soporte ventilatorio no invasivo.

---

## BIBLIOGRAFÍA

---



- 1.-**Levy MM.** Pathophysiology of oxygen delivery in respiratory failure. *Chest*. 2005;128 (Suppl 2):547S-553S.
- 2.-**Robles Ruiz J, Calvo Elipe A, Martinez Diaz MV, Rodriguez Calderón JL.** Interpretación de la gasometría arterial en patologías respiratorias agudas y en la agudizaciones de procesos crónicos. *Medicine*. 2011;10:5965-8.
- 3.-**Roussos C, Koutsoukou A.** Respiratory failure. *Eur Respir J*. 2003;22 (Suppl 47):3-14.
- 4.-**Grippi MA.** Respiratory failure: An overview. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM; Pack AI editors. *Pulmonary diseases and disorders Vol 2*. 4 ed, New York: McGraw-Hill; 2008. p. 2509- 2521.
- 5.-**Vincent JL, Zambon M.** Why do patients who have acute lung injury/acute respirator distress syndrome die from multiple organ dysfunction syndrome?. Implications for management. *Clin Chest Med*. 2006;27:725-731.
- 6.-**Benzidi Y, Robriquet L.** L'oxygénothérapie dans tous ces états ou comment administrer l'oxygène en 2014 ?. Oxygen therapy in all its forms: how to administer oxygen in 2014?. *Réanimation*.2014;23:65-75
- 7.-**Nishimura M.** High-flow nasal cannula oxygen therapy in adults. *Journal of Intensive Care*. 2015;3:15-23.
- 8.-**Sotello D, Rivas M, Mulkey Z, Nugent K.** High-flow nasal cannula oxygen in adult patients: A narrative review. *Am J Med Sci*.2015;349:179-185
- 9.-**Pierson D.** Indications for mechanical ventilation in adults with acute respiratory failure. *Respir Care*.2002;47:249-262.
- 10.-**Hess DR.** Non invasive positive pressure ventilation and ventilador associated pneumonia. *Respir Care*.2005;50:924-929.
- 11.-**Antonelli M, Conti G, Rocco M, Bui M, De Blasi RA, Vivino G, Gaspardo A, Meduri GU.** A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 1998;339:429-435.

- 
- 12.-**Vincent JL, Sakr Y, Ranieri VM.** Epidemiology and outcome of acute respiratory failure in intensive care unit patients. *Crit Care Med.*2003;31 (Suppl 4): 296-299.
- 13.-**Lewandowski K, Metz J, Deutschmann C, Preiss H, Kuhlen R, Artigas A, Falke KJ.** Incidence, severity, and mortality of acute respiratory failure in Berlin, Germany. *Am J Respir Crit Care Med.*1995;151:1121-1125.
- 14.-**Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, Aardal S, Thorsteinsson A, Frostell CG, Bonde J.** 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;159:1849-1861.
- 15.-**Li G, Malinchoc M, Cartin-Ceba R, Venkata CV, Kor DJ, Peters SG, Hubmayr RD, Gajic O.** Eight year trend of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.*2011;183:59-66.
- 16.-**Villar J, Blanco J, Añón JM, Santos-Bouza A, Blanch Ll, Ambrós A, Gandía F, Carriedo D, Mosteiro F, Basaldúa S, Fernández RL, Kacmarek RM on behalf of the ALIEN Network.** The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med.*2011;37:1932-1941.
- 17.-**Sigillito RJ, DeBlieux PM.** Evaluation and initial management of the patient in respiratory distress. *Emerg Med Clin N Am.*2003;21:239-258.
- 18.-**Delerme M, Ray P.** Acute respiratory failure in the elderly: diagnosis and prognosis. *Age Ageing.*2008;37:251-257.
- 19.-**Roupie E, Lepage E, Wysocki M, Fagon J-Y, Chastre J, Dreyfuss D, Mentec H, Carlet J, Brun-Buisson C, Lemaire F, Brochard L.** Prevalence, etiologies and outcome of the acute respiratory distress syndrome among hypoxemic ventilated patients. *Intensive Care Med.*1999;25:920-929.
- 20.-**Flaatten H, Gjerde S, Guttormsen AB, Haugen O, Høivik T, Onarheim H, Aardal S.** Outcome after acute respiratory failure is more dependent on dysfunction in other vital organs than on the severity of the respiratory failure. *Critical Care.*2003;7:R72-R77.

21.-**Schortgen F, Follin A, Piccari L, Roche-Campo F, Carteaux G, Taillandier-Heriché E, Krypciak S, Thille AW, Paillaud E, Brochard L.** Results of noninvasive ventilation in very old patients. *Ann Intensive Care*.2012;2:5-13.

22.-**Lewandowski K.** Contributions to the epidemiology of acute respiratory failure. *Crit Care*.2003;7:288-290.

23.-**Zambon M, Vincent JL.** Mortality rates for patients with acute lung injury/ARDS have decreased over time. *Chest*.2008;133:1120-1127.

24.-**Phua J, Badia JR, Adhikari NKJ, Friedrich JO, Fowler RA, Singh JM, Scales DC, Stather DR, Li A, Jones A, Gattas DJ, Hallett D, Tomlinson G, Stewart TE, Ferguson ND.** Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time? *Am J Respir Crit Care Med*.2009;179:220-227.

25.-**Sobradillo V, Miravittles M, Jiménez CA, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF, Fernández-Fau L, Villasante C.** Estudio IBERPOC en España: prevalencia de síntomas respiratorios habituales y de limitación crónica al flujo aéreo. *Arch Bronconeumol*. 1999;35:159-166.

26.-**Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, Viejo JL, Fernandez-Fau L.** Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest*.2000; 118:981-989.

27.-**Mathers CD.** The global burden of disease:2004 update. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2008.

28.-**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. *Crit Care Med*.2002;30:1610-1615.

29.-**Connors AF, Jr., Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Jr., Desbiens N, Fulkerson WJ, Kussin P, Bellamy P, Goldman L, Knaus WA.** Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med*.1996;154:959-967.

- 
- 30.-**Barach AL, Martin J, Eckman M.** Positive pressure respiration and its application to the treatment of acute pulmonary edema. *Ann Intern Med.*1938;12:754-79.
- 31.-**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;49:810-829.
- 32.-**Wedzicha JA, Muir JF,** Noninvasive ventilation in chronic obstructive lung disease, bronchiectasis and cystic fibrosis. *Eur Respir J.*2002; 20:777-784.
- 33.-**Jasmer RM, Matthay MA.** Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *J Clin Monit Comput.*2000;16:403-408.
- 34.-**Antonelli M, Conti G.** Noninvasive positive pressure ventilation as treatment for acute respiratory failure in critically ill patients. *Crit Care.*2000;4:15-22.
- 35.-**Rabatin JT, Gay PC.** Noninvasive ventilation. *Mayo Clin Proc.*1999; 74:817-820.
- 36.-**Mehta S, Hill NS.** Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.*2001;163: 540-577.
- 37.-**Cuvelier A, Muir JF.** Noninvasive ventilation and obstructive lung diseases. *Eur Respir J.*2001;17:1271-1281.
- 38.-**Arroliga AC.** Noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure: does it improve outcomes? *Cleve Clin J Med.*2001;68:677-680.
- 39.-**Másip J.** Ventilación mecánica no invasiva en el edema agudo de pulmón. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:1023-1028.
- 40.-**Brochard L, Mancebo J, Elliott MW.** Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J.*2002;19:712-721.
- 41.-**Hore CT.** Non-invasive positive pressure ventilation in patients with acute respiratory failure. *Emergency Medicine.*2002; 14 , 281-295
- 42.-**Acton RD, Hotchkiss JR, Jr., Dries DJ.** Noninvasive ventilation. *J Trauma.*2002;53: 593-601.

43.-**Hess DR.** Noninvasive pressure support ventilation. *Minerva Anesthesiol.*2002;68: 337-340.

44.-**Antonelli M, Pennisi MA, Conti G.** New advances in the use of noninvasive ventilation for acute hypoxaemic respiratory failure. *Eur Respir J.*2003;22 (Suppl 42):65S-71S.

45.-**Liesching T, Kwok H, Hill NS.** Acute applications of noninvasive positive pressure ventilation. *Chest.*2003;124:699-713.

46.-**Hill NS.** Noninvasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care.*2004;49:72-87.

47.-**Majid A, Hill NS.** Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Curr Opin Crit Care.*2005;11:77-81.

48.-**Antonelli M, Pennisi MA, Montini L.** Clinical review: Noninvasive ventilation in the clinical setting experience from the past 10 years. *Critical Care.*2005;9:98-103.

49.-**Peñuelas O, Frutos-Vivar F, Esteban A.** Noninvasive positive-pressure ventilation in acute respiratory failure. *CMAJ.*2007;177:1211-1218.

50.-**Ambrosino N, Vaghegghini G.** Noninvasive positive pressure ventilation in the acute care setting: where are we?. *Eur Respir J.*2008;31:874-886.

51.-**Kallet RH.** Noninvasive ventilation in acute care: controversies and emerging concepts. *Respir Care.*2009;54:259-263.

52.-**Nava S, Navalesi P, Carluci A.** Non-invasive ventilation. *Minerva Anesthesiol.*2009; 75:31-36.

53.-**Nava S, Hill NS.** Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet.* 2009;374:250-259.

54.-**Conti G, Costa R.** Noninvasive ventilation in patients with hypoxemic, nonhypercapnic acute respiratory failure. *Clin Pulm Med.*2011;18:83-87.

55.-**Ambrosino N, Guarracino F.** Unusual applications of noninvasive ventilation. *Eur Respir J.*2011;38:440-449.

- 56.-**Boldrini R, Fasano L, Nava S.** Noninvasive mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care.*2012;18:48–53.
- 57.-**McNeill GBS, Glossop AJ.** Clinical applications of non-invasive ventilation in critical care. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain.*2012;12:33-37.
- 58.-**Ambrosino N.** Should we perform noninvasive ventilation anywhere?. *Expert Rev Respir Med.*2012;6:131-133.
- 59.-**Brochard L, Lefebvre JC, Cordioli RL, Akoumianaki E, Richard JC.** Noninvasive ventilation for patients with hypoxemic acute respiratory failure. *Semin Respir Crit Care Med.*2014;35:492-500
- 60.-**Ferrer M, Torres A.** Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Curr Opin Crit Care.*2015;21:1-6.
- 61.-**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.
- 62.-**Royal College of Physicians, British Thoracic Society, Intensive Care Society Chronic obstructive pulmonary disease: non-invasive ventilation with bi-phasic positive airways pressure in the management of patients with acute type 2 respiratory failure.** Concise Guidance to Good Practice series, No 11. London RCP, 2008. <https://www.rcplondon.ac.uk/sites/default/files/concise-niv-in-copd-2008.pdf>. (consultado 15-5-2015).
- 63.-**Keenan SP, Sinuff T, Burns KEA, Muscedere J, Kutsogiannis J, Mehta S, Cook DJ, Ayas N, Adhikari NKJ, Hand L, Scales DC, Pagnotta R, Lazorsky L, Rocker G, Dias S, Laupland K, Sanders K, Dodek P as the Canadian Critical Care Trials Group / Canadian Critical Care Society Noninvasive Ventilation Guidelines Group.** Clinical practice guidelines for the use of noninvasive positive-pressure ventilation and noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting. *CMAJ.*2011;183:E195-E214.
- 64.-**Pierson DJ.** History and epidemiology of noninvasive ventilation in the acute care setting. *Respir Care.*2009;54:40–50.
- 65.-**Maheshwari V, Paioli D, Rothaar R, Hill NS.** Utilization of noninvasive ventilation in acute-care hospitals: a regional survey. *Chest.*2006;129:1226-1233.

66.-**Devlin JW, Nava S, Fong JJ, Bahhady I, Hill NS.** Survey of sedation practices during noninvasive positive-pressure ventilation to treat acute respiratory Failure. *Crit Care Med.*2007;35:2298-2302.

67.-**Metnitz PGH, Metnitz B, Moreno RP, Bauer P, Sorbo LD, Hoermann C, Carvalho SA, Ranieri VM.** Epidemiology of mechanical ventilation: Analysis of the SAPS 3 Database. *Intensive Care Med.*2009;35:816–825.

68.-**Linko R, Okkonen M, Pettilä V, Perttilä J, Parviainen I, Ruokonen E, Tenhunen J, Ala-Kokko T, Varpula T; FINNALI-study group.** Acute respiratory failure in intensive care units. FINNALI: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.*2009;35:1352-61.

69.-**Fernandez Vivas M, Gonzalez Diaz G, Caturla Such J, Delgado Vilchez FJ, Serrano Simon JM, Carrillo Alcaraz A, Vaya Moscardo J, Galcera Tomas J, Jaime Sanchez FA, Solera Suarez M.** Utilización de la ventilación no invasiva en la insuficiencia respiratoria aguda. Estudio multicéntrico en unidades de cuidados intensivos. *Med Intensiva.*2009;33:153-60.

70.-**Crimi C, Noto A, Princi P, Esquinas A, Nava S.** A European survey of noninvasive ventilation practices. *Eur Respir J.*2010;36:362–369.

71.-**Templier F, Labastire L, Pes P, Bethier F, Le Conte P, Thys F.** Noninvasive ventilation use in French out-of-hospital settings: a preliminary national survey. *American Journal of Emergency Medicine.*2012;30:765-9.

72.-**Roberts CM, Stone RA, Buckingham RJ, Pursey A, Lowe D, On behalf of the National Chronic Obstructive Pulmonary Disease Resources and Outcomes Project (NCROP) implementation group.** Acidosis, non-invasive ventilation and mortality in hospitalised COPD exacerbations. *Thorax.*2011;66:43-48.

73.-**Kallet RH, Díaz JV.** The physiologic effects of non-invasive ventilation. *Respir Care.*2009;54:102-114.

74.-**Brochard L, Isabey D, Piquet J, Amaro P, Mancebo J, Messadi AA; Brun-Bruissson C, Rauss A, Lemaire F, Harf A.** Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face-mask. *N Engl J Med.*1990;323:1523–1530.

75.-**Carrey Z, Gottfried SB, Levy RD.** Ventilatory muscle support in respiratory failure with nasal positive pressure ventilation. *Chest*.1990;97:150-158.

76.-**Ambrosino N, Nava S, Bertone P, Fracchia C, Rampulla C.** Physiologic evaluation of pressure support ventilation by nasal mask in patients with stable COPD. *Chest*.1992; 101:385-391.

77.-**Belman MJ, Soo Hoo GW, Kuei JH, Shadmehr R.** Efficacy of positive vs negative pressure ventilation in unloading the respiratory muscles. *Chest*.1990;98:850-856.

78.-**Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, Simonneau G, Benito S, Gasparetto A, Lemaire F.** Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*.1995;333:817-822.

79.-**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;151:1799-806.

80.-**Marino W.** Intermittent volume cycled mechanical ventilation via nasal mask in patients with respiratory failure due to COPD. *Chest*.1991;99:681-684.

81.-**Benhamou D, Girault C, Faure C, Portier F, Muir JF.** Nasal mask ventilation in acute respiratory failure. Experience in elderly patients. *Chest*.1992;102:912-917.

82.-**Bott J, Carroll MP, Conway JH, Keilty SE, Ward EM, Brown AM, Paul EA, Elliott MW, Godfrey RC, Wedzicha JA.** Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet*.1993;341: 1555-1557.

83.-**Conway JH, Hitchcock RA, Godfrey RC, Carroll MP.** Nasal intermittent positive pressure ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, a preliminary study. *Respir Med*.1993;87:387-394.

84.-**Fernández R, Blanch L, Vallés J, Baigorri F, Artigas A.** Pressure support ventilation via face mask in acute respiratory failure in hypercapnic COPD patients. *Intensive Care Med*.1993;19:456-461.



85.-**Confalonieri M, Aiolfi S, Gandola L, Scartabellati A, Della PR, Parigi P.** Severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease treated with BiPAP by nasal mask. *Respiration*.1994;61:310-316.

86.-**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. *Thorax*.1996;51:1048-1050.

87.-**Celikel T, Sungur M, Ceyhan B, Karakurt S.** Comparison of noninvasive positive pressure ventilation with standard medical therapy in hypercapnic acute respiratory failure. *Chest*.1998;114:1636-1642.

88.-**Meduri GU, Conoscenti CC, Menashe P, Nair S.** Noninvasive face mask ventilation in patients with acute respiratory failure. *Chest*.1989;95:865-870.

89.-**Elliott MW, Steven MH, Phillips GD, Branthwaite MA.** Non-invasive mechanical ventilation for acute respiratory failure. *BMJ*.1990;300:358-360.

90.-**Pennock BE, Kaplan PD, Carlin BW, Sabangan JS, Magovern JA.** Pressure support ventilation with a simplified ventilatory support system administered with a nasal mask in patients with respiratory failure. *Chest*.1991;100:1371-1376.

91.-**Chevrolet JC, Jolliet P, Abajo B, Toussi A, Louis M.** Nasal positive pressure ventilation in patients with acute respiratory failure. Difficult and time consuming procedure for nurses. *Chest*.1991;100:775-782.

92.-**Meduri GU, Abou-Shala N, Fox RC, Jones CB, Leeper KV, Wunderink RG.** Noninvasive face mask mechanical ventilation in patients with acute hypercapnic respiratory failure. *Chest*.1991;100:445-454.

93.-**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.

94.-**Ferrer M, Esquinas A, León M, González G, Alarcón A, Torres A.** Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*.2003;168:1438-1444.

95.-**Delclaux C, L'Her E, Alberti C, Mancebo J, Abroug F, Conti G, Guérin C, Schortgen F, Lefort Y, Antonelli M, Lepage E, Lemaire F, Brochard L.** Treatment of Acute Hypoxemic Nonhypercapnic Respiratory Insufficiency With

---

Continuous Positive Airway Pressure Delivered by a Face Mask: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*.2000;284:2352-2360.

96.-**Lin M, Yang YF, Chiang HT, Chang MS, Chiang BN, Cheitlin MD.** Reappraisal of continuous positive airway pressure therapy in acute cardiogenic pulmonary edema. Short-term results and long-term follow-up. *Chest*.1995;107:1379-1386.

97.-**Másip J, Betbese A, Paez J, Vecilla F, Cañizares R, Padró J, Paz M, Otero J, Ballús J.** Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomised trial. *Lancet*.2000;356:2126-2132.

98.-**Nava S, Carbone G, DiBattista N, Bellone A, Cosentini R, Marengo M, Giostra F, Borasi G, Groff P.** Noninvasive ventilation in cardiogenic pulmonary edema: a multicenter randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*.2003;168:1432-1437.

99.-**Nadar S, Prasad N, Taylor RS, Lip GY.** Positive pressure ventilation in the management of acute and chronic cardiac failure: a systematic review and metaanalysis. *Int J Cardiol*.2005;99:171-185.

100.-**Thorens JB, Ritz M, Reynard C, Righetti A, Valloton M, Faure I, Kyle U, Jolliet P,** Haemodynamics and endocrinological effects of no invasive mechanical ventilation in respiratory failure. *Eur Respir J*.1997;10:2553-2559.

101.-**Philip-Joet FF, Paganelli FF, Hervé L, Duran AF, Saadjian AY.** Hemodynamics effects of bilevel nasal positive airway pressure ventilation in patients with heart failure. *Respiration*.1999;66:136-143.

102.-**Bendjelid K, Schutz N, Suter PM, Fournier G, Jacques D, Fareh S, Romand JA.** Does continuous positive airway pressure by face mask improve patients with acute cardiogenic pulmonary edema due to left ventricular diastolic dysfunction? *Chest* 2005; 127:1053-1058.

103.-**Scala R, Naldi M.** Ventilators for noninvasive ventilation to treat acute respiratory failure. *Respir Care*.2008;53:1054-80.

104.-**Chatburn RL.** Which Ventilators and modes can be used to deliver noninvasive ventilation?. *Respir Care*.2009;54:85-97.

105.-**Rabec C, Rodenstein D, Leger P, Rouault S, Perrin C, Gonzalez-Bermejo J on behalf of the SomnoNIV group.** Ventilator modes and settings during non-invasive ventilation: effects on respiratory events and implications for their identification. *Thorax*.2011;66:170-178.

106.-**Katz JA, Marks JD.** Inspiratory work with and without continuous positive airway pressure in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology*.1985;63:598-607.

107.-**Rasanen J, Vaisanen IT, Heikkila J, Nikki P.** Acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and respiratory failure. The effects of continuous positive airway pressure. *Chest*.1985;87:158-62.

108.-**Masip J.** Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Curr Opin Crit Care*.2008;14:531-536.

109.-**Lim TK.** Effect of nasal-CPAP on patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Singapore Med J*.1990;31:233-237.

110.-**Chiumello D, Esquinas AM, Moerer O, Terzi N.** A systematic technical review of the systems for the continuous positive airway pressure. *Minerva Anesthesiol*.2012; 78:1385-93.

111.-**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;10:87-93.

112.-**Bellani G, Foti G, Spagnolli 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;35:1094-1099.

113.-**Ferrero G.** Modos ventilatorios en ventilación no invasiva. *Rev Chil Enf Respir*.2008;24:240-250.

114.-**Linton DM.** Cuirass ventilation: A review and update. *Crit Care Resusc*. 2005;7:22-28.

115.-**Levy RD, Bradley TD, Newman SL, Macklem PT, Martin JG.** Negative pressure ventilation. Effects on ventilation during sleep in normal subjects. *Chest*.1989;95 95-99.

116.-**Hill NS, Redline S, Carskadon MA, Curran FJ, Millman RP.** Sleep-disordered breathing in patients with Duchenne muscular dystrophy using negative pressure ventilators. *Chest*.1992;102:1656-1662.

117.-**Corrado A, Confalonieri M, Marchese S, Mollica C, Villella G, Gorini M, Della Porta R.** Iron lung vs mask ventilation in the treatment of acute on chronic respiratory failure in COPD patients. A multicenter study. *Chest*.2002;121:189-195.

118.-**Corrado A, De Paola E, Gorini M, Messori A, Bruscoli G, Nutini S, Tozzi D, Ginanni R.** Intermittent negative pressure ventilation in the treatment of hypoxic hypercapnic coma in chronic respiratory insufficiency. *Thorax*.1996;51:1077-1082.

119.-**Corrado A, Gorini M, Melej R, Baglioni S, Mollica C, Villella G, Consigli GF, Dottorini M, Bigioni D, Toschi M, Eslami A.** Iron lung versus mask ventilation in acute exacerbation of COPD: a randomized crossover study. *Intensive Care Med*.2009;35:648-655.

120.-**Younes M, Puddy A, Roberts D, Light RB, Quesada A, Taylor K, Oppenheimer L, Cramp H.** Proportional assist ventilation. Results of an initial clinical trial. *Am Rev Respir Dis*.1992;145:121-9.

121.-**Ambrosino N, Rossi A.** Proportional assist ventilation (PAV): a significant advance or a futile struggle between logic and practice? *Thorax*.2002;57:272-276.

122.-**Fernández Vivas M, Caturla Such J, González de la Rosa J, Acosta Escribano J, Alvarez Sanchez B, Canovas Robles J.** Noninvasive pressure support versus proportional assist ventilation in acute respiratory failure. *Intensive Care Med*.2003;29:1126-1133.

123.-**Rusterholtz T, Bollaert PE, Feissel M, Romano-Girard F, Harlay ML, Zaehringer M, Dusang B, Sauder P.** Continuous positive airway pressure vs. proportional assist ventilation for noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Intensive Care Med*.2008;34:840-846.

124.-**Moerer O, Beck J, Brander L, Costa R, Quintel M, Slutsky AS, Brunet F, Sinderby C.** Subject-ventilator synchrony during neural versus pneumatically triggered non-invasive helmet ventilation. *Intensive Care Med*.2008;34:1615-1623

125.-**Cammarota G, Olivieri C, Costa R, Vaschetto R, Colombo D, Turucz E, Longhini F, Della Corte F, Conti G, Navalesi P.** Noninvasive ventilation through a helmet in postextubation hypoxemic patients: physiologic comparison between neutrally adjusted ventilatory assist and pressure support ventilation. *Intensive Care Med.*2011;37:1943–1950.

126.-**Scala R.** Ventilators for noninvasive mechanical ventilation. In: Antonio M. Esquinas editor. *Noninvasive Mechanical Ventilation. Theory, equipment and clinical applications.* Berlin: Springer-Verlag Berlin;2010. p. 27-38.

127.-**Ueno Y, Nakanishi N, Oto J, Imanaka H, Nishimura M.** A bench study of the effects of leak on ventilator performance during noninvasive ventilation. *Respir Care.*2011;56:1758-1764.

128.-**British Thoracic Society Standards of Care Committe.** Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *BTS Guideline. Thorax.*2002;57:192-211.

129.-**Antonelli M, Conti G, Moro ML, Esquinas A, González-Díaz G, Confalonieri M, Pelaia P, Principi T, Gregoretti C, Beltrame F, Pensini MA, Arcangeli A, Proietti R, Passariello M, Meduri GU.** Predictors of failure of noninvasive positive ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med.*2001;27:1718–1728.

130.-**Nava S, Navalesi P, Gregoretti G.** Interfaces and humidification for non-invasive mechanical ventilation. *Respir Care.*2009;54:71-82.

131.-**Antón A, Tárrega J, Giner J, Gúell R, Sanchis J.** Acute Physiologic Effects of nasal and full-face masks during noninvasive positive-pressure ventilation in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care.*2003; 48:922–925.

132.-**Kwork H, McCormack, Cece R, Hourchens J, Hill NS.** Controlled trial of oronasal versus nasal mask ventilation in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med.*2003;31:468–473.

133.-**Alcantara Holanda M, Coelho Reis R, Paiva Winkeler GF, Branco Fortaleza SC, De Oliveira Lima GF, Barros Pereira ED.** Influence of total face, facial and nasal masks on short-term adverse effects during non-invasive ventilation. *J Bras Pneumol.*2009; 35:164.173.

134.-**Chacur FH, Vilella LM, Gonçalves Fernandes C, Oliveira Lazzarini LC.** The total face mask is more comfortable than the oronasal mask in noninvasive ventilation but is not associated with improved outcome. *Respiration*.2011;82:426–430.

135.-**Cuvelier A, Pujol W, Pramil S, Molano LC, Viacroze C, Muir JF.** Cephalic versus oronasal mask for noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure. *Intensive Care Med*.2009;35:519–526.

136.-**Ozsancak O, Sidhom SS; Liesching TN, Howard W, Hill NS.** Evaluation of the total face mask for noninvasive ventilation to treat acute respiratory failure. *Chest*.2011;139:1034-41.

137.-**Fratricelli AT, Lellouche F, L'Her E, Taillé S, Mncebo J, Brochard L.** Physiological effects of different interfaces during non-invasive ventilation for acute respiratory failure. *Crit Care Med*.2009;37:939-945.

138.-**Girault C, Briel A, Benichou J, Hellot MF, Dachraoui F, Tamion F, Bonmarchand G.** Interface strategy during non-invasive positive pressure ventilation for hypercapnic acute respiratory failure. *Crit Care Med*.2009;37:124-131.

139.-**Antonelli M, Conti G, Pelosi P, Gregoretti C, Pennisi MA, Costa R, Severgnini P, Chiaranda M, Proietti R.** New treatment of acute hypoxemic respiratory failure: noninvasive pressure support ventilation delivered by helmet-a pilot controlled trial. *Crit Care Med*.2002;30:602-608.

140.-**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 30:1755–1760.

141.-**Antonelli M, Pennisi MA, Pelosi P, Gregoretti C, Squadrone V, Rocco V, Cecchini L, Chiumello D, Severgnini P, Proietti R, Navalesi P, Conti G.** Noninvasive positive pressure ventilation using a helmet in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. A feasibility study. *Anesthesiology*.2004;100:16–24.

142.-**Antonaglia V, Ferluga M, Molino R, Lucangelo U, Peratoner A, Roman-Pognuz E, De Simoni L, Zin WA.** 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;82:148–154.

143.-**Costa R, Navalesi P, Spinazzola G, Rossi M, Cavaliere F, Antonelli M, Proietti R, Conti G.** Comparative evaluation of different helmets on patient-ventilator interaction during noninvasive ventilation. *Intensive Care Med*.2008;34:1102–1108.

144.-**Plaisance P, Pirracchio R, Berton C, Vicaut E, Payen D.** A randomized study of out-of-hospital continuous positive airways pressure for acute cardiogenic pulmonary oedema: physiological and clinical effects. *Eur Heart J*.2007;28:2895-2901.

145.-**Foti G, Sangalli F, Berra L, Sironi S, Cazzaniga M, Rossi GP, Bellani G, Pesenti A.** Is helmet CPAP first line pre-hospital treatment of presumed severe acute pulmonary edema?. *Intensive Care Med*.2009;35:656–662.

146.-**Squadrone V, Coha M, Cerutti E, Schellino MM, Biolino P, Ocella P, Belloni G, Vilianis G, Fiore G, Cavallo F, Ranieri VM.** Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia: a randomized controlled trial. *JAMA*.2005;293: 589-95.

147.-**Conti G, Cavaliere F, Costa R, Craba A, Catarci S, Festa V, Proietti R, Antonelli M.** Noninvasive positive-pressure ventilation with different interfaces in patients with respiratory failure after abdominal surgery: a matched-control study *Respir Care*.2007;52:1463–1471.

148.-**Consentini R, Brambilla AM, Aliberti S, Bignamini A, Nava S, Maffei A, Martinotti R, Tarsia P, Monzani V, Pelosi P.** Helmet continuous positive airway pressure vs oxygen therapy to improve oxygenation in community-acquired pneumonia: a randomized, controlled trial. *Chest* 2010;138:114-120.

149.-**Principi T, Pantanetti S, Catani F, Elisei D, Gabbanelli V, Pelaia P, Leon P.** Noninvasive continuous positive airways pressure delivered by Helmet in hematological malignancy patients with hypoxemic acute respiratory failure. *Intensive Care Med*.2004;30:147-150.

150.-**Keenan S, Gregor J, Sibbald WJ, Cook DJ, 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;28:2094–2102.

- 151.-**Abou-Sala N, Meduri GU.** Non invasive mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *Crit Care Med.*1996;24:705-715.
- 152.-**Gay PC.** Complications os noninvasive ventilation in acute care. *Respir Care.*2009;54:246-257.
- 153.-**Carron M, Freo U, BaHammam AS, Delweg D, Guarracino F, Cosentini R, Feltracco P, Vianello A, Ori C, Esquinas A.** Complications of non-invasive ventilation techniques: a comprehensive qualitative review of randomized trials. *Br J Anaesth.*2013;110:896-914.
- 154.-**Esquinas AM, Scala R, Sorosky A, BaHammam A, De Klek A, Valipour A, Chiumello D, Martin C, Holland A.** Clinical review: Humidifiers during non-invasive ventilation-key topics and practical implications. *Crit Care.*2012;16:203-209.
- 155.-**Schettino G, Altobelli N, Kacmarek RM.** Noninvasive positive-pressure ventilation in acute respiratory failure outside clinical trials: Experience at the MassachusettsGeneral Hospital. *Crit Care Med.*2008;36:441-447.
- 156.-**Charlesworth M, Elliot 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; 190:597-603
- 157.-**Vignaux L, Vargas F, Roeseler J, Tassaux D, Thille AW, Kossowsky MP, Brochard L, Jolliet P.** Patient–ventilator asynchroney during non-invasive ventilation for acute respiratory Failure: a multicenter study. *Intensive Care Med.*2009;35:840-846.
- 158.-**Racca F, Appendini L, Gregoretti C, Stra E, Patessio A, Donner CF, Ranieri VM.** Effectiveness of mask and helmet interfaces to deliver noninvasive ventilation in a human model of resistive breathing. *J Appl Physiol.*2005;99:1262–1271.
- 159.-**Hurst JR, Polkey MI, Goldstraw P, Yung B.** Oesophagopleural fistula as a novel cause of failed non-invasive ventilation. *Thorax.*2003;58:642-643.
- 160.-**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;29:1177–1181.



161.-**Caples SM, Gay PC.** Noninvasive positive pressure ventilation in the intensive care unit: a concise review. *Crit Care Med.*2005;33:2651-2658.

162.-**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;32:2516-2523.

163.-**Plant PK, Owen JL, Elliot 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;55:550-554.

164.-**Scala R, Naldi M.** La ventilación no invasiva con presión positiva en la insuficiencia respiratoria aguda hipercapnica: diez años de experiencia clínica de una unidad de terapia semiintensiva respiratoria. *Rev Cienc Salud.*2007;5:7-23.

165.-**Lightowler JV, Elliott MW.** Predicting the outcome from NIV for acute exacerbations of COPD. *Thorax.*2000;55:815-816.

166.-**Squadrone E, Frigerio P, Fogliati C, Gregoretti C, Conti G, Antonelli M, Costa R, Baiardi P, Navalesi P.** Noninvasive vs invasive ventilation in COPD patients with severe acute respiratory failure deemed to require ventilatory assistance. *Intensive Care Med.*2004;30:1303-1310.

167.-**Fernández Guerra J, López Campos Bodineai JL, Perea-Milla Lopez E, Pons Pellicer J, Rivera Irigoín R, Moreno Arrastio LF.** Metaanálisis de la eficacia de la ventilación no invasiva en la exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Med Clin (Barc).*2003;120:281-286.

168.-**Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, Hill NS.** Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from noninvasive positive-pressure ventilation?. A systematic review of the literature. *Ann Intern Med.*2003;138:861-870.

169.-**McCurdy B.** Noninvasive Positive Pressure Ventilation for Acute Respiratory Failure Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): An Evidence-Based Analysis. *Ontario Health Technology Assessment Series.*2012;12:1-102.

170.-**Chandra D, Stamm JA, Taylor B, Ramos RM, Satterwhite L, Krishnan JA, Mannino D, Sciruba FC, Holguín F.** 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;185:152–159.

171.-**Barbe F, Togores B, Rubí M, Pons S, Maimö A, Agustí AG.** Noninvasive ventilatory support does not facilitate recovery from acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.*1996;9:1240-5.

172.-**Keenan SP, Powers CE, McCormack. CE.** Noninvasive positive pressure ventilation in patients with milder chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a randomized controlled trial. *Respir Care.*2005;50:610-616.

173.-**Pastaka C, Kastikas 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 and higher. *Eur J Intern Med.*2007;18:524-30.

174.-**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;355:1931-1935.

175.-**Carrera M, Marín JM, Antón A, Chiner E, Alonso ML, Masa JF, Marrades R, Sala E, Carrizo S, Giner J, Gomez-Merino E, Teran J, Disdier C, Agustí AGN, Barbé F.** A controlled trial of noninvasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Crit Care.*2009;24:473.7-14.

176.-**Conti G, Antonelli M, Navalesi P, Rocco M, Bui W, Spadetta G, Meduri GU.** 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;28:1701–1707

177.-**Jurjevic M, Matic I, Sakic-Zdravcevic K, Sakic S, Danic D, Bukovic D.** Mechanical ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients, noninvasive vs. invasive method (randomized prospective study). *Coll. Antropol.*2009;3:791–797.

178.-**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;29:419-25.

179.-**Confalonieri M, Garuti G, Cattaruzza MS, Osborn JF, Antonelli M, Conti G, Kodric M, Resta O, Marchese S, Gregoretta C, Rossi A.** A chart of failure risk for

noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbation. *Eur Respir J.*2005;25:348-355.

180.-**Jolliet P, Tassaux D, Thouret JM, Chevrolet JC.** Beneficial effects of helium-oxygen vs. air-oxygen non-invasive pressure support in decompensated COPD patients. *Crit Care Med.*1999;27:2422-2429.

181.-**Jaber S, Fodil R, Carlucci A, Boussarsar M, Pigeot J, Lemaire F, Hart A, Lofaso F, Osabey D, Brochard L.** Noninvasive ventilation with helium-oxygen in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.*2000;161:1191-1200.

182.-**Jolliet P, Tassaux D, Roeseler J, Burdet L, Broccard A, D'Hoore W, Borst F, Reynaert M, Schaller MD, Chevrolet JC.** Helium-oxygen versus air-oxygen noninvasive pressure support in decompensated chronic obstructive disease: A prospective, multicenter study. *Crit Care Med.*2003;31:878-884.

183.-**Chakrabarti B, Sulaiman MI, Davies L, Calverley PM, 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;12:1029-1035.

184.-**Másip 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.

185.-**Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK.** Non-invasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary oedema. *Postgrad Med J.*2005; 81:637-643.

186.-**Collins SP, Mielniczuk LM, Whittingham HA, Boseley MA, 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;48:260-269.

187.-**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;367:1155-1163.

- 188.-**Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J; 3CPO Trialists.** Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med.*2008;359:142-151.
- 189.-**Mehta S, Hakeem A, Keenam SP.** Noninvasive ventilation in patients with acute cardiogenic pulmonary edema. *Respir Care.*2009;54:186-195.
- 190.-**Mariani J, Macchia A, Belziti C, Deabreu M, Gagliardi J, Doval H, Tognoci G, Tajer C.** Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Card Fail.*2011;17:850-859.
- 191.- **Vital FM, Ladeira MT, Atallah AN.** Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane Database Syst Rev.*2013 May 31;5:CD005351.
- 192.-**Mehta S, Jay GD, Woolart RH, Hipona RA, Connolly EM, Cimini DM, Drinkwine JH, Hill NS.** Randomized, prospective trial of bilevel versus continuous positive airway pressure in acute pulmonary edema. *Crit Care Med* 1997;25:620.628.
- 193.-**Sharon A, Shpirer I, Kaluski E, Moshkovitz Y, Milovanov O, Polak R, Blatt A, Simovitz A, Shaham O, Faigenberg Z, Metzger M, Stav D, Yogev R, Golik A, Krakover R, Vered Z, Cotter G.** 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;36:832-837.
- 194.-**Rusterholtz T, Kempf J, Berton C, Gayol S, Tournoud C, Zaehring M, Jaeger A, Sauder P.** Noninvasive pressure support ventilation (NIPSV) with face mask in patients with acute cardiogenic pulmonary edema (ACPE). *Intensive Care Med.*1999;25:21-28.
- 195.-**Bellone A, Monari A, Cortellaro F, Vettorello M, Arlatu S, Cohen D.** Myocardial infarction rate in acute pulmonary edema: noninvasive pressure support ventilation versus continuous positive airway pressure. *Crit Care Med.*2004;32:1860–1865.
- 196.-**Ferrari G, Olliveri F, De Filippi G, Milan A, Apra F, Bocuzzi A, Converso M, Navalesi P.** 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;132:1804–1809.

197.-**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;50:595-603.

198.-**Rodríguez Mulero L, Carrillo Alcaraz A, Melgarejo Moreno A, Renedo Villarroya A, Párraga Ramírez M, Jara Pérez P, Millán MJ, González Díaz G.** Factores de predicción del éxito de la ventilación no invasiva en el tratamiento del edema agudo de pulmón cardiogénico. Med Clin (Barc).2005;124:126-131.

199.-**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 35:299–305.

200.-**Ducros L, Logeart D, Vicaut E, Henry P, Plaisance P, Collet JP, Broche C, Gueye P, Vergne M, Goetgheber D, Pennee PY, Belpomme V, Tartiere JM, Lagarde S, Placente M, Fievet ML, Montalescot G, Payen D on behalf of the CPAP collaborative study group.** CPAP for acute cardiogenic pulmonary oedema from out-of-hospital to cardiac intensive care unit: a randomized multicentre study. Intensive Care Med. 2011;37:1501-1509.

201.-**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;29:775-781.

202.-**Ferrari G, Milan A, Groff P, Pagnozzi F, Mazzone M, Molino P, Apra F.** Continuous positive airway pressure vs pressure support ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: a randomized trial. J Emerg Med.2010;39:676-684.

203.-**Nouira S, Boukef R, Bouida W, Kerkeni W, Beltaief K, Boubaker L, Grissa MH, Trimech MN, Boussarsar H, Marghli S, Ltaief M.** Non-invasive pressure support ventilation and CPAP in cardiogenic pulmonary edema: a multicenter randomized study in the emergency department. Intensive Care Med.2011;37:249-256.

204.-**L'Her E.** Is the noninvasive ventilatory mode of importance during cardiogenic pulmonary edema. Intensive Care Med.2011;37:190-192.

205.-**Collins S, Peacock F, Lindenfeld J.** Acute heart failure guidelines: moving in the right direction?. Ann Emerg Med.2011; 57:29-30.

- 206.-**Wysocki M, Tric L, Wolf MA, Millet H, Herman B.** Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. A randomized comparison with conventional therapy. *Chest*.1995;107:761-768.
- 207.-**Honrubia T, García López FJ, Franco N, Más M, Guevara M, Daguerre M, Alía I, Algora A, Galdos P and on Behalf of the EMVIRA Investigators.** Noninvasive vs conventional mechanical ventilation in acute respiratory failure: a multicenter, randomized controlled trial. *Chest*.2005;128:3916-3924.
- 208.-**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.
- 209.-**Brambilla AM, Aliberti S, Prina E, Nicoli F, Del Forno M, Nava S, Ferrari G, Corradi F, Pelosi P, Bignamini A, Tarsia P, Cosentini R.** Helmet CPAP vs. oxygen therapy in severe hypoxemic respiratory failure due to pneumonia. *Intensive Care Med*. 2014;40:942-9.
- 210.-**Murad A, Li PZ, Dial S, Shahin J.** The role of noninvasive positive pressure ventilation in community-acquired pneumonia. *J Crit Care*.2015;30:49-54.
- 211.-**Masclans JR, Pérez M, Almirall J, Lorente L, Marqués A, Socias L, Vidaur L, Rello J; H1N1 GTEI/SEMICYUC Investigators.** Early non-invasive ventilation treatment for severe influenza pneumonia. *Clin Microbiol Infect*.2013;19:249-56.
- 212.-**Nicolini A, Tonveronachi E, Navalesi P, Antonelli M, Valentini I, Melotti RM, Pigna A, Carrassi A, Righini P, Ferrari Bravo M, Pelosi P, Nicoli F, Cosentini R, Vaschetto R, Faenza S, Nava S.** Effectiveness and predictors of success of noninvasive ventilation during H1N1 pandemics: a multicenter study. *Minerva Anestesiol*. 2012;78:1333-40.
- 213.-**Carrillo A, Gonzalez-Diaz G, Ferrer M, Martinez-Quintana ME, Lopez-Martinez A, Llamas N, Alcazar M, Torres A.** Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med*.2012;38:458-66.
- 214.-**Carron M, Freo U, Zorzi M, Ori C.** Predictors of failure of noninvasive ventilation in patients with severe community-acquired pneumonia. *J of Crit Care*.2010;25: 540.e9–540.e14.

215.-**Antonelli M, Conti G, Esquinas A, Montini L, Maggiore SM, Bello G, Rocco M, Maviglia R, Pennisi MA, Gonzalez-Diaz G, Meduri GU.** 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;35:18-25.

216.-**Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D.** Role of noninvasive ventilation in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a proportion meta-analysis. *Respir Care.* 2010;55:1653-1660.

217.-**Luo J, Wang MY, Zhu H, Liang BM, Liu D, Peng XY, Wang RC, Li CT, He CY, Liang ZA.** Can non-invasive positive pressure ventilation prevent endotracheal intubation in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome? A meta-analysis. *Respirology.*2014;19:1149-57.

218.-**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:R79.

219.- **Roberts S, Skinner D, Biccard B, Rodseth RN.** The role of noninvasive ventilation in blunt chest trauma: systematic review and meta-analysis. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2014;40:553-559.

220.-**Benditt JO.** Novel uses of noninvasive ventilation. *Respir Care.*2009;54:212-219.

221.-**McCracken J.** Should noninvasive ventilation be considered a high risk procedure during an epidemic?. *CMAJ.*2009;181:663-664.

222.-**Fowler RA, Guest CB, Lapinsky SE, Sibbald WJ, Louie M, Tang P, Simor AE, Stewart TE.** Transmission of severe acute respiratory syndrome during intubation and mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.*2004;169:1198-1202.

223.-**Rodríguez A, Álvarez-Rocha L, Sirvent JM, Zaragoza R, Nieto M, Arenzana A, Luque P, Socías L, Martín M, Navarro D, Camarena J, Lorente L, Trefler S, Vidaur L, Solé-Violán J, Barcenilla F, Pobo A, Vallés J, Ferri C, Martín-Loeches I, Díaz E, López D, López-Pueyo MJ, Gordo F, Del Nogal F, Marqués A, Tormo S, Fuset MP, Pérez F, Bonastre J, Suberviola B, Navas E, León C y GETGAG.** Recomendaciones del Grupo de Trabajo Enfermedades Infecciosas (GTEI) de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) y el Grupo de Estudio de Infecciones en el Paciente Crítico (GEIPC) de

la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica (SEIMC) para el diagnóstico y tratamiento de la gripe A/H1N1 en pacientes adultos graves hospitalizados en las Unidades de Cuidados Intensivos. *Med Intensiva*.2012;36:103-137.

224.-**Demoule A, Girou E, Richard JC, Taille S, Brochard L.** Increased use of noninvasive ventilation in French intensive care units. *Intensive Care Med.* 2006;32:1747-1755.

225.-**Confalonieri M, Calderini E, Terraciano S, Chidini G, Celeste E, Puccio G, Gregoretti C, Meduri GU.** Noninvasive ventilation for treating acute respiratory failure in AIDS patients with pneumocystis carinii pneumonia. *Intensive Care Med.* 2002;28:1233–1238.

226.-**Barbier F, Coquet I, Legriel S, Pavie J, Darmon M, Mayaux J, Molina JM, Schlemmer B, Azoulay E.** Etiologies and outcome of acute respiratory failure in HIV-infected patients. *Intensive Care Med.*2009;35:1678–1686.

227.-**Monnet X, Vidal-Petiot E, Osman D, Hamzaoui O, Durrbach A, Goujard C, Miceli C, Bourée P, Richard C.** Critical care management and outcome of severe *Pneumocystis pneumonia* in patients with and without HIV infection. *Critical Care.*2008,12:R28.

228.-**Antonelli M, Conti G, Bui M, Costa MG, Lappa A, Rocco M, Gasparetto A, Meduri GU.** Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. *JAMA.*2000;283:235-41.

229.-**Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, Reiffers J, Cardinaud JP.** Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med.*2001;344:481-487.

230.-**Soares M, Depuydt PO, Salluh JI.** Mechanical ventilation in cancer patients: clinical characteristics and outcomes. *Crit Care Clin.*2010;26:41-58.

231.-**Depuydt PO, Benoit DD, Roosens CD, Offner FC, Noens LA, Decruyenaere JM.** The impact of the initial ventilatory strategy on survival in hematological patients with acute hypoxemic respiratory failure. *J Crit Care.*2010;25:30-36.



232.-**Gristina GR, Antonelli M, Conti G, Ciarlone A, Rogante S, Rossi C, Bertolini G; GiViTI (Italian Group for the Evaluation of Interventions in Intensive Care Medicine).** Noninvasive versus invasive ventilation for acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies: a 5-year multicenter observational survey. *Crit Care Med.* 2011;39:2232–2239.

233.-**Bello G, De Pascale G, Antonelli M.** Noninvasive ventilation for the immunocompromised patient: always appropriate?. *Curr Opin Crit Care.*2012;18:54–60

234.-**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;36:2766 –2772.

235.-**Squadrone V, Massaia M, Bruno B, Marmont F, Falda M, Bagna C, Bertone S, Filippini C, Slutsky AS, Vitolo U, Boccadoro M, Ranieri VM.** Early CPAP prevents evolution of acute lung injury in patients with hematologic malignancy. *Intensive Care Med.*2010;36:1666–1674.

236.-**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 Transplantation.*2012; 47, 574–580.

237.-**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;11:1349–1353.

238.-**De Santo LS, Bancone C, Santarpino G, Romano G, Della Corte A, Vicchio M, De Pietro A, Galdieri N, Cotrufo M.** Noninvasive positive-pressure ventilation for extubation failure after cardiac surgery: pilot safety evaluation. *J Thorac Cardiovasc Surg.*2009;137:342–346.

239.-**Keenan SP, Powers C, McCormack DG, Block G.** Noninvasive positive-pressure ventilation for postextubation respiratory distress: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;287:3238–3244.

240.-**Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Arabi Y, Apezteguia C, González M, Epstein SK, Hill NS, Nava S, Soares MA, D'Empaire G, Alía I, Anzueto A.** Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med.*2004;350:2452–2460.

- 241.-**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 Cardio Surg.*2010;58:398–402.
- 242.- **Lin C, Yu H, Fan H, Li Z.** The efficacy of noninvasive ventilation in managing postextubation respiratory failure: a meta-analysis. *Heart Lung.*2014; 43:99-104.
- 243.-**Burns KE, Meade MO, Premji A, Adhikari NK.** Noninvasive ventilation as a weaning strategy for mechanical ventilation in adults with respiratory failure: a Cochrane systematic review. *CMAJ.*2014;186:E112-22
- 244.-**Nava S, Gregoretti C, Fanfulla F, Squadrone E, Grassi M, Carlucci A, Beltrame F, Navalesi P.** Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high-risk patients. *Crit Care Med.*2005;33:2465–2470.
- 245.-**Ferrer M, Valencia M, Nicolas JM, Bernadich O, Badia JR, Torres A.** Early noninvasive averts extubation failure in patients at risk. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:164-170.
- 246.-**Ferrer M, Sellarés J, Valencia M, Carrillo A, González G, Badia JR, Nicolas JM, Torres A.** Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: a randomized controlled trial. *Lancet.*2009;374:1082-1088.
- 247.-**Bajaj A, Rathor P, Sehgal V, Shetty A.** Efficacy of noninvasive ventilation after planned extubation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Lung.*2015;44:150-157.
- 248.-**Meduri GU, Cook TR, Turner RE, Cohen M, Leeper KV.** Noninvasive positive pressure ventilation in status asthmaticus. *Chest.*1996;110:767-774.
- 249.-**Fernandez MM, Villagra A, Blanch L, Fernandez R.** Non-invasive mechanical ventilation in status asthmaticus. *Intensive Care Med.*2001;27:486-492.
- 250.-**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;8:1128–1135.

251.-**Sorosky A, Stav D, Shpirer I.** A pilot prospective, randomized, placebo-controlled trial of bilevel positive airway pressure in acute asthmatic attack. *Chest*.2003;123:1018-1025 .

252.-**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;47:493-501.

253.-**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;55:536-543.

254.-**Pallin M, Naughton MT.** Noninvasive ventilation in acute asthma. *J Crit Care*. 2014;29:586-93.

255.-**Scala R.** Noninvasive ventilation in severe acute asthma still far from the truth. *Respir Care*.2010; 55: 630-637.

256.-**Jaber S, Amraoui J, Lefrant JY, Arich C, Cohendy R, Landreau L, Calvet Y, Capdevila X, Mahamat A, Eledjam JJ.** Clinical practice and risk factors for immediate complications of endotracheal intubation in the intensive care unit: a prospective, multiplecenter study. *Crit Care Med*.2006;34:2355-236.

257.-**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;37:68-71.

258.-**Baillard C, Fosse JP, Sebbane M, Chanques G, Vincent F, Courouble P, Cohen Y, Eledjam JJ; Adnet F, Jaber S.** Noninvasive ventilation improves preoxygenation before intubation of hypoxic patients. *Am J Respir Crit Care Med*.2006;174:171-177.

259.-**Delay JM, Sebbane M, Jung B, Nocca D, Verzilli D, Pouzeratte Y, El Kamel M, Fabre M, Fabre JM, Eledjan JJ, Jaber S.** The Effectiveness of noninvasive positive pressure ventilation to enhance preoxygenation in morbidly obese patients: a randomized controlled study. *Anesth Analg*.2008;107:1707-1713.

260.-**Jaber S, Jung B, Corne P, Sebbane M, Muller L, Chanques G, Verzilli D, Jonquet O, Eledjam JJ, Lefrant JY.** An intervention to decrease complications related to endotracheal intubation in the intensive care unit: a prospective, multiple-center study. *Intensive Care Med*.2010;36:248-255.

- 261.-**Chanques G, Jaber S, Delay JM, Perrigault PF, Lefrant JY, Elediam JJ.** Phoning study about postoperative practice and application of non-invasive ventilation. *Ann Fr Anesth Reanim.*2003;22:879-85.
- 262.-**Chiumello G, Chevillard C, Gregoretti.** Non-invasive ventilation in postoperative patients: a systematic review. *Intensive Care Med.*2011;37:918-929.
- 263.-**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. *Chest.*2009;135:1252-9.
- 264.-**Aguilo R, Togores B, Pons S, Rubi M, Barbé F, Agusti AGN.** Noninvasive ventilatory support after lung resectional surgery. *Chest.*1997;112:117-121.
- 265.-**Auriant I, Jallot A, Hervé P, Cerrina J, Le Roy Ladurie F, Fournier JL, Lescot B, Parquin F.** Noninvasive ventilation reduces mortality in acute respiratory failure following lung resection. *Am J Respir Crit Care Med.*2001;164:1231-1235.
- 266.-**Lefebvre A, Lorut C, Alifano M, Dermine H, Roche N, Gauzit R, Regnard JF, Huchon G, Rabbat A.** Noninvasive ventilation for acute respiratory failure after lung resection: an observational study. *Intensive Care Med.*2009;35:663-670.
- 267.-**De Morais Coimbra VR, De Almeida Lara R, Gonçalves Flores E, Nozawa E, Costa Auler Júnior JO, Zanetti Feltrim MI.** Application of noninvasive ventilation in acute respiratory failure after cardiovascular surgery. *Arq Bras Cardiol.*2007;89:270-276.
- 268.-**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;99:1001-8.
- 269.-**Conti G, Cavaliere F, Costa R, Craba A, Catarci S, Festa V, Proietti R, Antonelli M.** Noninvasive positive-pressure ventilation with different interfaces in patients with respiratory failure after abdominal surgery: a matched-control study. *Respir Care.* 2007;52:1463-1471.
- 270.-**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;27:270-4.

271.-**Selinger S, Restrepo MI, Copelan LA, Pugh MJV, Nakashima B, Dows JR, Anzueto A, Mortensen EM.** Pneumonia in the elderly hospitalized in the department of veteran affairs health care system. *Mil Med.*2011;176:214-217.

272.-**Nava S, Grassi M, Fanfulla F, Domenighetti G, Carlucci A, Perren A, Dell'Orso D, Vitacca M, Ceriana P, Karakurt Z, Clini E.** Noninvasive ventilation in elderly patients with acute hypercapnic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Age Ageing.* 2011;40:444-450.

273.-**Kida Y, Minakata Y, Yamada Y, Ichinose M.** Efficacy of noninvasive positive pressure ventilation in elderly patients with acute hypercapnic respiratory failure. *Respiration.*2012;83:377-82

274.-**Corral Gudino L, Jorge Sanchez RJ, Garcia Aparicio J, Herrero Herrero JI, Lopez Bernus A, Borao Cengotita Bengoa M, Martin Gonzalez JI, Moreira Barroso MT.** Use of noninvasive ventilation on internal wards for elderly patients with limitations to respiratory care: a cohort study. *Eur J Clin Invest.*2011;41:59-69.

275.-**Soroker D, Ezri T, Szmuk P.** Fiberoptic bronchoscopy in a patient requiring continuous positive airway pressure. *Anesthesiology.*1995;82:797-798.

276.-**Antonelli M, Conti G, Riccioni L, Meduri GU.** Noninvasive positive- pressure ventilation via face mask during bronchoscopy with BAL in high-risk hypoxemic patients. *Chest.*1996;110:724-728.

277.-**Esquinas A, Zuñil M, Scala R, Chiner E.** Broncoscopia durante la ventilación mecánica no invasiva: revisión de técnicas y procedimientos. *Arch Bronconeumol.*2013;49:105-12.

278.-**Maitre B, Jaber S, Maggiore SM, Bergot E, Richard JC, Bakthiari H, Housset B, Bpussignac G, Brochard L.** 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.

279.-**Antonelli M, Conti G, Rocco M, Arcangeli A, Cavaliere F, Progetti R, Meduri GU.** Noninvasive positive-pressure ventilation vs. conventional oxygen

supplementation in hypoxemic patients undergoing diagnostic bronchoscopy. *Chest*.2002;121:1149-1154.

280.-**Guarracino F, Cabrini L, Baldassarri R, Cariello C, Covello RD, Landoni G, Petronio S, Ambrosino N.** Non-invasive ventilation aided transoesophageal echocardiography in high risk patients: a pilot study. *Eur J Echocard*.2010;11:554-556.

281.-**Boitano LJ, Jordan T, Benditt JO.** Noninvasive ventilation allows gastrostomy tube placement in patients with advanced ALS. *Neurology*.2001;56:413-414.

282.-**Guarracino G, Cabrini L, Baldassarri R, Petronio S, De Carlo M, Covello RM, Landoni G, Gabbrielli L, Ambrosino N.** Noninvasive ventilation for awake percutaneous aortic valve implantation in high-risk respiratory patients: a case series. *J Cardiothorac Vasc Anesth*.2011;25:1109-12.

283.-**Piper AJ, Grunstein RR.** Obesity hypoventilation syndrome. Mechanisms and management. *Am J Respir Crit Care Med*.2011;183:292-298.

284.-**Robino C, Faisy C, Diehl JL, Rezgui N, Labrousse J, Guerot E.** Effectiveness of non-invasive positive pressure ventilation differs between descompensated chronic restrictive and obstructive pulmonary disease patients. *Intensive Care Med*.2003;29:603-610.

285.-**Ortega González A, Peces-Barba Romero G, Fernández Ormaechea I, Chumbi Flores R, Cubero de Frutos N, González Mangado N.** Evolution of patients with chronic obstructive pulmonary disease, obesity hypoventilation syndrome or congestive heart failure in a respiratory monitoring unit. *Arch Bronconeumol*.2006;42:423-9.

286.-**Ciledag A, Kaya A, Akdogan BB, Kabalak PA, Onen ZP, Sen E, Gulbay B.** Early use of noninvasive mechanical ventilation in patients with acute hypercapnic respiratory failure in a respiratory ward: a prospective study. *Arch Bronconeumol*.2010;46:538-42.

287.-**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 Anestesiol*.2011;77:17-25.

288.-**Janssens JP, Derivaz S, Breitenstein E, De Muralt B, Fitting JW, Chevrolet JC, Rochat T.** Changing patterns in long-term noninvasive ventilation: a 7-year prospective study in the Geneva Lake area. *Chest*.2003;123:67-79.

289.-**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;261:375-83.

290.-**Perez de Llano L, Golpe R, Ortiz Piquer M, Veres Racamonde A, Vazquez Caruncho M, Caballero Muinelos O, Alvarez Carro C.** Short-term and long-term effects of nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with Obesity-Hypoventilation Syndrome. *Chest*.2005;128:587-594.

291.-**Kaya A, Ciledag A, Cayli I, Pinar Z, Sen E, Gúlbay B.** Associated factors with non-invasive mechanical ventilation failure in acute hypercapnic respiratory failure. *Tüber Toraks*.2010;58:128-34.

292.-**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; 51:1237-1243.

293.-**Carrillo A, Ferrer M, Gonzalez-Diaz G, Lopez-Martinez A, Llamas N, Alcazar M, Capilla L, Torres A.** Noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure caused by obesity hypoventilation syndrome and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*.2012;186:1279-85.

294.-**Antro C, Merico F, Urbino R, Gai V.** Non-invasive ventilation as a first-line treatment for acute respiratory failure: "real life" experience in the emergency department. *Emerg Med J*.2005;22:772-777.

295.-**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;33:350-354.

296.-**Nava S, Sturani C, Hartl S, Magni G, Ciontu M, Corrado A, Simonds A.** End-of-life decision-making in respiratory intermediate care units: a European survey. *Eur Respir J*.2007;30:156-164.

297.-**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;61:94-101.

- 298.-**Alsous F, Moateng-Adjepong Y, Manthous CA.** Noninvasive ventilation: experience at a community teaching hospital. *Intensive Care Med.*1999;25:458-463.
- 299.-**Schettino G, Altobelli N, Kacmarek RM.** Noninvasive positive pressure ventilation reverses acute respiratory failure in select "do-not-intubate" patients. *Crit Care Med.*2005;33:1976-1982.
- 300.-**Levy M, Tanios MA, Nelson D, Short K, Senechia A, Vespia J, Hill NS.** Outcomes of patients with do-not-intubate orders treated with noninvasive ventilation. *Crit Care Med.* 2004;32:2002-2007.
- 301.-**Bulow HH, Thorsager B.** Non-invasive ventilation in do-not-intubate patients:five-year follow-up on a two year prospective, consecutive cohort study. *Acta Anesthesiol Scand.*2009;53:1153-1157.
- 302.-**Azoulay E, Demoule A, Jaber S, Kouatchet A, Meert AP, Papazian L, Brochard L.** Palliative noninvasive ventilation in patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med.*2011;37:1250–1257.
- 303.-**Shee CD, Green M.** Non-invasive ventilation and palliation: experience in a district general hospital and a review. *Palliat Med.*2003;17:21-6.
- 304.-**Tanvetyanon T.** Which patient with a do-not-intubate order is a candidate for noninvasive ventilation? *Crit Care Med.*2004;32:2148-50.
- 305.-**Sinuff T, Cook DJ, Keenan SP, Burns KEA, Adhikari NKJ, Rocker GM, Mehta S, Kacmarek R, Eva K, Hill NS.** Noninvasive ventilation for acute respiratory failure near the end of life. *Crit Care Med.*2008;36:789–794.
- 306.-**Gifford AH.** Noninvasive ventilation as a palliative measure. *Curr Opin Support Palliat Care.*2014;8:218-24.
- 307.-**Cabrini L, Landoni G, Oriani A, Plumari VP, Nobile L, Greco M, Pasin L, Beretta L, Zangrillo A.** Noninvasive ventilation and survival in acute care settings: a comprehensive systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med.*2015;43:880-8.
- 308.-**Busl KM, Gree DM.** Hypoxic-ischemic brain injury: Pathophysiology, neuropathology and mechanisms. *NeuroRehabilitation.*2010;26:5–13.



309.-**Kirsch DB, Józefowicz RF.** Neurologic complications of respiratory disease. *Neurol Clin.*2002;20:247-264.

310.-**Neff TA, Petty TL.** Tolerance and survival in severe chronic hypercapnia. *Arch Intern Med.*1972;129:591-596.

311.-**Levy DE, Bates D, Caronna JJ.** Prognosis in nontraumatic coma. *Ann Intern Med.*1981; 94:293-301.

312.-**Austen FK, Carmichael MW, Adams RD.** Neurological manifestation on chronic pulmonary insufficiency. *N Eng J Med.*1957;257:579-590.

313.-**Kilburn K, Dirham NC.** Neurologic manifestation of respiratory failure. *Arch Intern Med.*1965;116:409-415.

314.-**Reeve P, Harvey G, Seaton D.** Papilloedema and respiratory failure. *BMJ.*1985;291:331-332.

315.-**Cohen R, Galko B, Contreras M, Kenny FT, Rebuck AS.** Neuropsychological effects of short-term discontinuation of oxygen therapy. Observations in patients with chronic hypoxemia who are receiving longterm oxygen therapy. *Arch Intern Med.* 1986;146:1557-1559.

316.-**Gray FD, Horner GJ.** Survival following extreme hipoxemia. *JAMA* 1970;211:1815-17.

317.-**Ainslie PN, Ogoh S.** Regulation of cerebral blood flow in mammals during chronic hypoxia: a matter of balance. *Exp Physiol.*2010;95:251-262.

318.-**Teasdale G, Jennet B.** Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *Lancet.*1974;2:81-84.

319.-**Kelly BJ, Matthay HD.** Prevalence and severity of neurological dysfunction in critically ill patients. Influence on need for continued mechanical ventilation. *Chest.* 1993;104:1818-1824.

320.-**Scala R.** Hypercapnic encephalopathy syndrome: A new frontier for non-invasive ventilation?. *Respiratory Medicine.*2011;105:1109-1117.

- 321.-**Scala R, Naldi M, Archinucci I, Coniglio G, Nava S.** Noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute exacerbations of COPD and varying levels of consciousness. *Chest*.2005;128:1657-1666.
- 322.-**Scala R, Nava S, Conti G, Antonelli M, Naldi M, Archinucci I, Coniglio G, Hill NS.** Noninvasive versus conventional ventilation to treat hypercapnic encephalopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med*.2007;33:2101-2108.
- 323.-**Carratù P, Bonfitto P, Dragonieri S, Schettini F, Clemente R, Di Gioia G, Loponte L, Foschino Barbaro MP, Resta O.** Early and late failure of noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease with acute exacerbation. *Eur J Clin Invest*.2005;35:404-409.
- 324.-**Merlani PG, Pasquina P, Granier JM, Treggiar M, Rutschmann O, Ricou B.** Factors associated with failure of noninvasive positive pressure ventilation in the emergency department. *Acad Emerg Med*.2005;12:1206-1215.
- 325.-**PoPONICK JM, Renston JP, Bennett RP, Emerman CL.** Use of a ventilatory support system (BiPAP) for acute respiratory failure in the emergency department. *Chest*.1999; 116:166-171.
- 326.-**Carlucci A, Richard JC, Wysocki M, Lepage E, Brochard L and the SRLF Collaborative Group on Mechanical Ventilation.** Noninvasive versus conventional mechanical ventilation an epidemiologic survey. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:874-880.
- 327.-**Girault C, Briel A, Hellot MF, Tamion F, Woinet D, Leroy J, Bonmarchand G.** Noninvasive mechanical ventilation in clinical practice. A 2-year experience in a medical intensive care unit. *Crit Care Med*.2003;31:552-559.
- 328.-**Scala R.** Noninvasive ventilation in acute respiratory failure with altered consciousness syndrome: a bargain or an hazard?. *Minerva Anesthesiol*.2013;79:1291-1299.
- 329.-**Nava S, Ceriana P.** Causes of failure of noninvasive mechanical ventilation. *Respir Care*.2004; 49:295-303.
- 330.-**Ambrosino N, Foglio K, Rubini F, Clini E, Nava S, Vitacca M.** Noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease: correlates for success. *Thorax*.1995;50:755-757.

331.-**Anton A, Guell R, Gomez J, Serrano J, Castella A, Carrasco JL, Sanchis J.** Predicting the result of noninvasive ventilation in severe acute exacerbations of patients with chronic airflow limitation. *Chest*.2000;117:823–833.

332.-**Tournadre JP, Chassard D, Berrada KR, Bouletreau. P.** Cricoid cartilage pressure decreases lower esophageal sphincter tone. *Anesthesiology*.1997;86:7-9.

333.-**Corrado A, Gorini M, De Paola E.** Alternative techniques for managing acute neuromuscular respiratory failure. *Sem Neurol*.1995;15:84–89.

334.-**Scala R, Archinucci I, Naldi M, Donato Alessi S, Fabianelli F, Coniglio G, Guadaqui G, Rossi M.** Noninvasive nasal ventilation in a case of hypercapnic coma. *Minerva Anesthesiol*.1997;63:245-248.

335.-**Adnet F, Racine SX, Lapostolle F, Cohe Y, Cupa M, Minadeo J.** Full reversal of hypercapnic coma by noninvasive positive pressure ventilation. *Am J Emerg Med*.2001; 19:244–246.

336.-**Dueñas-Pareja Y, López-Martín S, García-García J, Melchor R, Rodríguez-Nieto MJ, González-Mangado N, Peces-Barba G.** Ventilación no invasiva en pacientes con encefalopatía hipercápnica grave en una sala de hospitalización convencional. *Arch Bronconeumol*.2002;38:372-375.

337.-**Todisco T, Baglioni S, Eslami A, Scoscia E, Todisco C, Bruni L, Dottorini M.** Treatment of Acute Exacerbations of Chronic Respiratory Failure. Integrated Use of Negative Pressure Ventilation and Noninvasive Positive Pressure Ventilation. *Chest*. 2004; 125:2217–2223

338.-**Zhu GF, Zhang W, Zong H, Xu QF, Liang Y.** Effectiveness and safety of noninvasive positive-pressure ventilation for severe hypercapnic encephalopathy due to acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective case-control study. *Chin Med J*.2007;120:2204-2209.

339.-**Briones Claudet KH, Briones Claudet MH, Chung Sang Wong MA, Grunauer Andrade M, Cruz CX, Esquinas A, Gonzalez Diaz G.** Noninvasive mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe hypercapnic neurological deterioration in the emergency room. *Eur J Emerg Medicine*. 2008; 15:127-133.

340.-**Scala R, Naldi M, Maccari U.** Early fiberoptic bronchoscopy during non-invasive ventilation in patients with decompensated chronic obstructive pulmonary disease due to community-acquired-pneumonia. *Critical Care*.2010, 14:R80.

341.-**Briones Claudett KH, Briones Claudett M, Chung Sang Wong M, Nuques Martinez A, Soto Espinoza R, Montalvo M, Esquinas Rodriguez A, Gonzalez Diaz G, Grunauer Andrade M.** Noninvasive mechanical ventilation with average volume assured pressure support (AVAPS) in patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypercapnic encephalopathy. *BMC Pulm Med*.2013;13:12.

342.-**Hess DR.** How to initiate a noninvasive ventilation program: bringing the evidence to the bedside. *Respir Care*.2009;54:232-243.

343.-**Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE.** APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*.1985;13:818-829.

344.-**Le Gall JR, Lemeshow S, Saunier E.** A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European / North American Multicenter Study. *JAMA*.1993; 270:2957-2963.

345.-**Pandharipande PP, Shintani AK, Hagerman HE, St Jacques PJ, Rice TW, Sanders NW, Ware LB, Bernard GR, Ely W.** Derivation and validation of SpO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> ratio to impute for Pao<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> ratio in the respiratory component of the Sequential Organ Failure Assessment score. *Crit Care Med*.2009;37:1317–1321.

346.-**Jones AE, Trzeciak S, Kline JA.** The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. *Crit Care Med*.2009;37:1649–1654.

347.-**Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. SEPAR-ALAT, 2009.** [http://almacen-gpc.dynalias.org/publico/guia\\_epoc\\_2009\\_separ.pdf](http://almacen-gpc.dynalias.org/publico/guia_epoc_2009_separ.pdf) (consultada el 15 mayo 2015).

348.- **Charlson M, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR.** A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*.1987;40:373-83.

349.-**Díaz Lobato S, Mayoralas Alises S, Montiel G.** Ventilación mecánica no invasiva en la agudización de las enfermedades respiratorias. *Med Clin (Barc)*.2011;137:691-696.

350.-**Gregoretti C, Confalonieri M, Navalesi P, Squadrone V, Frigerio P, Beltrame F, Carbone G, Conti G, Gamna F, Nava S, Calderini E, Skrobik Y, Antonelli M.** Evaluation of patient skin breakdown and comfort with a new face mask for non-invasive ventilation: a multi-center study. *Intensive Care Med*.2002;28:278-84.

351.-**Carron M, Gagliardi G, Michielan F, Freo U, Ori C.** Occurrence of pneumothorax during noninvasive positive pressure ventilation through a helmet. *Journal of Clinical Anesthesia*.2007;19:632–635.

352.-**Vianello A, Arcaroa G, Gallana F, Orib C, Bevilacqua M.** Pneumothorax associated with long-term non-invasive positive pressure ventilation in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*.2004;14:353–355.

353.-**Fukushima K, Marut , Kiyofuji C, Sugimoto M.** Evaluation of the incidence of pneumothorax and background of patients with pneumothorax during noninvasive positive pressure ventilation. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*.2008;46:870-874.

354.-**Jolliet P, Abajo B, Pasquina P, Chevrolet JC.** Non-invasive pressure support ventilation in severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*.2001; 27:812-21.

355.-**Piastra M, De Luca D, Marzano L, Stival E, Genovese O, Pietrini D, Conti G.** The number of failing organs predicts non-invasive ventilation Failure in children with ALI/ARDS. *Intensive Care Med*.2011;37:1501-1516.

356.-**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;286:1754-1758.

357.-**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;36:528-34.

358.-**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;55:819–825.