



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

Papel de la Ventilación No  
Invasiva en el Enfermo Crítico

**D. Gumersindo José González Díaz**

**2015**

## **Presentación**

La presente tesis doctoral está estructurada según las directrices del Marco Regulator del Doctorado de la Escuela de Postgrado del Departamento de Medicina de La Universidad de Murcia y se presenta como Compendio de Publicaciones.

Los estudios que conforman esta tesis doctoral están relacionados con la línea de investigación dirigida a evaluar la utilidad de la Ventilación Mecánica no Invasiva en tres situaciones relacionadas con el fracaso respiratorio agudo o crónico agudizado grave con conclusiones innovadoras con respecto a los conocimientos existentes hasta la actualidad.

En los diferentes apartados de esta tesis se exponen los resultados generales de esta línea de investigación mientras que los aspectos más específicos se encuentran detallados en las publicaciones que se adjuntan

El contenido de la presente tesis constituye un compendio de trabajos previamente publicados:

1. Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: randomised controlled trial.

Ferrer M, Sellarés J, Valencia M, Carrillo A, Gonzalez G, Badia JR, Nicolas JM, Torres A.

Lancet. 2009 Sep 26; 374(9695):1082-8.

2. Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure.

Carrillo A, Gonzalez-Diaz G, Ferrer M, Martinez-Quintana ME, Lopez-Martinez A, Llamas N, Alcazar M, Torres A.

Intensive Care Med. 2012 Mar; 38(3):458-66.

3. Noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure caused by obesity hypoventilation syndrome and chronic obstructive pulmonary disease.

Carrillo A, Ferrer M, Gonzalez-Diaz G, Lopez-Martinez A, Llamas N, Alcazar M, Capilla L, Torres A.

Am J Respir Crit Care Med. 2012 Dec 15; 186(12):1279-85.

**A mi padre, por su ejemplo, mi referencia siempre**

## **Agradecimientos**

Esta tesis ha sido posible gracias a la colaboración de todos los que han participado en los trabajos en los que se fundamenta. Quiero resaltar especialmente al Dr. Miguel Ferrer del Hospital Clinic de Barcelona por su decisiva contribución en la publicación de los mismos.

Al Dr. Antonio Esquinas por haber sabido descubrirme las inmensas posibilidades de la ventilación no invasiva.

Al Dr. Andrés Carrillo verdadero artífice de esta tesis, sin cuya colaboración y desinteresada ayuda hubiera sido imposible su realización.

Al Dr Mariano Valdes como director por su generosidad e impulso

A todos mis compañeros de la UCI del Hospital Morales Meseguer por su trabajo diario sin el cual esto hubiera sido imposible.

He de agradecer a mi familia y especialmente a mi mujer su empeño y estímulo, decisivos para la conclusión de esta tarea

## Índice de Contenidos

1. Introducción.....	1
2. Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: randomised controlled trial.	
2.1 Title page.....	21
2.2 Abstract.....	22
2.3 Introduction.....	23
2.4 Methods.....	25
2.5 Results.....	29
2.6 Discussion.....	31
2.7 Tables	
2.7.1 Table 1.....	34
2.7.2 Table 2.....	35
2.7.3 Table 3.....	36
2.7.4 Table 4.....	37
2.8 Figures	
2.8.1 Figure 1.....	38
2.8.2 Figure 2.....	39
2.8.3 Figure 3.....	40
2.9 Reference List.....	41
3. Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure.	
3.1 Title page.....	44
3.2 Abstract.....	45
3.3 Introduction.....	46
3.4 Methods.....	48
3.5 Results.....	51
3.6 Discussion.....	54

### 3.7 Tables

3.7.1 Table 1.....	57
3.7.2 Table 2.....	58
3.7.3 Table 3.....	59
3.7.4 Table 4.....	60
3.7.5 Table 5.....	61

### 3.8 Figures

3.8.1 Figure 1.....	62
---------------------	----

3.9 Reference List.....	63
-------------------------	----

## 4. Noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure caused by obesity hypoventilation syndrome and chronic obstructive pulmonary disease.

4.1 Title page.....	67
4.2 Abstract.....	68
4.3 Introduction.....	69
4.4 Methods.....	70
4.5 Results.....	73
4.6 Discussion.....	75

4.7 Tables	
4.7.1 Table 1.....	78
4.7.2 Table 2.....	79
4.7.3 Table 3.....	80
4.7.4 Table 4.....	81
4.7.5 Tables 5.....	82
4.8 Figures	
4.8.1 Figure 1.....	83
4.8.2 Figure 2.....	84
4.8.3 Figure 3.....	85
4.9 Reference List.....	86
5. Resúmenes en castellano de los artículos.....	90
5.1 Artículo 1.	
5.1.1 Título.....	91
5.1.2 Objetivo.....	91
5.1.3 Métodos.....	92
5.1.4 Resultados.....	94
5.1.5 Conclusiones.....	95
5.1.6 Tablas	
5.1.6.1 Tabla 1.....	96
5.1.6.2 Tabla 2.....	97
5.1.6.3 Tabla 3.....	98
5.1.6.4 Tabla 4.....	99
5.1.7 Figuras	
5.1.7.1 Figura 1.....	100
5.1.7.2 Figura 2.....	101
5.1.7.3 Figura 3.....	102



## 5.2 Artículo 2

5.2.1 Título.....	103
5.2.2 Objetivo.....	103
5.2.3 Métodos.....	104
5.2.4 Resultados.....	105
5.2.5 Conclusiones.....	107

### 5.2.6 Tablas

5.2.6.1 Tabla 1.....	108
5.2.6.2 Tabla 2.....	109
5.2.6.3 Tabla 3.....	110
5.2.6.4 Tabla 4.....	111
5.2.6.5 Tabla 5.....	112

### 5.2.7 Figuras

5.2.7.1 Figura 1.....	114
-----------------------	-----

## 5.3 Artículo 3

5.3.1 Título.....	116
5.3.2 Objetivo.....	116
5.3.3 Métodos.....	116
5.3.4 Resultados.....	120
5.3.5 Conclusiones.....	122

### 5.3.6 Tablas

5.3.6.1 Tabla 1.....	123
5.3.6.2 Tabla 2.....	124
5.3.6.3 Tabla 3.....	125
5.3.6.4 Tabla 4.....	126
5.3.6.5 Tablas 5.....	127

### 5.3.7 Figuras

5.3.7.1 Figuras 1.....	128
5.3.7.2 Figura 2.....	129

5.3.7.3 Figura 3.....	130
6. Conclusiones finales.....	131
7. Apéndice/Appendix (Manuscripts).....	132
6.1 Article 1.....	133
6.2 Article 2.....	140
6.3 Article 3.....	149

# **INTRODUCCIÓN**

**Aproximación al manejo de la Insuficiencia Respiratoria.** 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 une 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 realización de un intercambio gaseoso adecuado para los requerimientos metabólicos del individuo (1). La definición de insuficiencia respiratoria se ha realizado de forma clásica mediante la realización de una gasometría arterial, donde queda reflejada la presencia de hipoxemia, cuando hay un nivel arterial de presión parcial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) menor de 60 mmHg e hipercápnia cuando el aumento de la presión parcial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>) es mayor de 45 mmHg; respirando aire ambiente a nivel del mar, en estado de vigilia y en situación de reposo (2, 3).

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 y la 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 frecuente 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 (4). 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" haciéndose 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 en relación 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 (5).
- 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 insuficiencia respiratoria aguda posquirúrgica, en medicina intensiva pediátrica y en pacientes adultos, 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 (6,7)
- 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. La VM se puede dividir en dos modalidades:

Invasiva (VMI): El calificativo de “invasiva” viene determinado porque 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 (8).

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 intubación orotraqueal o la canalización traqueal. De esta forma se evita el principal problema de la VMI como son las complicaciones asociadas a la intubación endotraqueal (9), que condicionan de forma decisiva el pronóstico de los pacientes, especialmente en aquellos individuos afectados de insuficiencia respiratoria crónica y/o con diferentes niveles de inmunosupresión.

Ventilación mecánica no invasiva.

Aunque el primer dispositivo de VNI como fundamento teórico fue descrito por John Dalziel en el año 1838, 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. 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 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 han repercutido en una aplicación cada vez más selectiva e individualizada de la técnica, en respuesta a los requerimientos puntuales de cada paciente, refrendada por una amplia literatura científica que avala su uso en determinadas etiologías de insuficiencia respiratoria y en determinados pacientes.

De la misma forma que ocurre con la ventilación convencional, la VNI puede administrarse a un paciente de diversas maneras. Los modos ventilatorios con este tipo de soporte ventilatorio han ido desarrollándose en los últimos años y actualmente disponemos de varios modos que pueden ser utilizados. Pese a ello, la mayoría de clínicos que utilizan la VNI circunscribe el uso de la VNI a dos modos, el modo CPAP (presión positiva continua de la vía aérea) y la utilización de presión de soporte más presión positiva al final de la espiración. Una variante de esta última, el modo BiPAP (ventilación con doble nivel de presión positiva) es el más utilizado en la actualidad sobre todo en el paciente hipercápnico,

preferiéndose el modo CPAP para el paciente con edema agudo de pulmón. Así mismo, en la actualidad se disponen de múltiples interfaces para aplicar la ventilación no invasiva. En el ámbito del paciente agudo, la mayoría de médicos que tratan a estos pacientes prefieren la mascarilla orofacial, o su variante la mascarilla total face, en el momento agudo, utilizándose la mascarilla nasal para el paciente que no tolera la anterior o cuando el fallo respiratorio ha mejorado. Aunque disponemos de interfaces que permiten una mejor relación con el medio y menor número de complicaciones sobre todo cutáneas, como es el Helmet o casco, su uso está mucho menos extendido que las mascarillas convencionales, utilizándose en algunos grupos de pacientes determinados.

No hay duda de que la VNI presenta múltiples ventajas sobre la modalidad invasiva. Entre las más importantes destaca la evitación de las complicaciones derivadas de la intubación endotraqueal y ventilación mecánica invasiva, especialmente las complicaciones infecciosas (9). Por otro lado, la relación del paciente con el ambiente (bienestar, autonomía, relación) está mucho más conservada en el caso de tratamiento con VNI que con invasiva. Obviamente, la VNI no está exenta de complicaciones, en general frecuentes pero poco importantes, aunque algunas de ellas se relacionan con el fracaso del soporte no invasivo (10-12). 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 (13). Casi siempre están asociadas con la interfaz y con la presión o flujo del aire administrado. Entre las complicaciones destacan la necrosis de la piel del puente nasal, la irritación ocular, las molestias nasales, paranasales y orofaríngeas. Las complicaciones más graves, distensión gástrica, vómitos, broncoaspiración o neumotórax son mucho menos frecuentes. Especial mención debe de hacerse a la claustrofobia que puede producir esta técnica ventilatoria, cuya forma más extrema, la intolerancia puede ser causa de fracaso de la técnica.



La VNI como toda técnica de soporte tienen sus indicaciones y contraindicaciones. Estas últimas son poco frecuentes (14), y tienen más una base teórica que real, estando en discusión algunas de ellas, como es el caso de la encefalopatía hipercápnica grave, la dificultad de manejar secreciones respiratorias o la incapacidad de colaboración. Es por ello, que 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 (15).

Las indicaciones para soporte respiratorio con VNI no se circunscriben únicamente al paciente crítico, sino que es un procedimiento válido en el ámbito de la hospitalización de agudos, al igual que en la terapia domiciliar crónica o de mantenimiento. En el marco del paciente agudo, se ha utilizado la VNI prácticamente en cualquier forma de insuficiencia respiratoria. Sin embargo, la evidencia científica para recomendar su uso no se ha logrado en todas las etiologías de la insuficiencia respiratoria. Así múltiples ensayos controlados y aleatorizados, algunos multicéntricos, han sido publicados en aras de demostrar que la utilización de VNI frente a terapia estándar, ya sea con VMI u oxigenoterapia convencional, mejora la morbimortalidad de los pacientes (16). También se han publicado múltiples estudios observacionales analizando los factores de riesgo para fracaso de VNI en pacientes con insuficiencia respiratoria para mejor acotar la utilización de esta terapia. Con ello pretendemos incidir en su uso en los pacientes con más probabilidades de tener éxito, mientras que en los que se prevee una elevada posibilidad de fracaso debería de ser intubados precozmente.

Dentro de las indicaciones actuales para VNI destaca el paciente con insuficiencia respiratoria crónica agudizada grave secundaria a EPOC. 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% (17,18). En las directrices sobre el uso de VNI en el paciente agudo su aplicación en el paciente EPOC con exacerbación presenta un grado de recomendación 1A. También se ha comparado VNI frente a invasiva en pacientes EPOC con exacerbación muy grave (18-20). Las conclusiones de estos estudios sería que la probabilidad de éxito de la terapia no invasiva, en pacientes con grave acidosis respiratoria, es menor, aunque se puede aplicar la VNI y ante la no mejoría no se debe retrasar la intubación. En esta patología tan frecuente, también se ha analizado los factores de riesgo para fracaso de la VNI, mediante una aproximación estadística univariante y multivariante, con resultados contradictorios, (17) En general se puede afirmar que la mayor gravedad de los pacientes, medida mediante los índices generales utilizados en UCI, es un factor predictivo de resultado de la técnica. Es importante tener en cuenta que la capacidad predictiva de algunas de estas variables, mejora claramente cuando se miden a la hora o dos horas de iniciado el soporte no invasivo.

La segunda indicación fundamental para VNI es el paciente con insuficiencia respiratoria secundaria a edema agudo de pulmón cardiogénico. Durante los últimos años se han publicado numerosos estudios controlados y aleatorizados, inicialmente comparando CPAP frente a oxigenoterapia convencional y posteriormente ventilación con doble nivel de presión en el tratamiento del edema agudo de pulmón cardiogénico, para disminuir la morbilidad y mortalidad en estos pacientes. Con respecto a la CPAP, la BiPAP tiene la capacidad de mejorar el funcionalismo de los músculos respiratorios más eficientemente y revertir o prevenir mejor el fracaso ventilatorio, la hipoventilación alveolar y la hipercapnia. Los estudios aleatorizados han sido sintetizados en múltiples revisiones sistemáticas y metaanálisis (21-27) en los que se llegaba a la misma conclusión: el uso de cualquier modo de ventilación no invasiva (CPAP o BiPAP) mejora el pronóstico del paciente en edema agudo de pulmón cardiogénico, tanto por una disminución de morbilidad como de mortalidad. 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. También en esta

patología se han analizado los factores de riesgo para fracaso de la VNI y mortalidad hospitalaria (28, 29). Entre las variables que en el análisis multivariante se relaciona con el fracaso están las complicaciones derivadas de la aplicación de la técnica, la mayor gravedad al ingreso o durante la evolución clínica, así como la procedencia de planta de hospitalización en vez de urgencias y la presencia de síndrome coronario agudo como desencadenante del edema agudo de pulmón (29).

Más problemática es la utilización de VNI en el paciente con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica de etiología no cardíaca. 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, motivado en muchos casos por la inclusión de pacientes de muy diferentes categorías en estos estudios. Ha sido publicado un metaanálisis que sintetiza los resultados de ocho 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 (30). Las conclusiones eran que el uso de VNI podría 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.

Dentro de la patología más frecuente, en la neumonía adquirida en la comunidad grave (31,32) y el síndrome de distres respiratorio agudo del adulto, los ensayos controlados y aleatorizados son escasos, con bajo número de pacientes incluidos, y aunque se objetiva un mejor pronóstico en los pacientes tratados con VNI, no pueden considerarse resultados definitivos (33). Los estudios observacionales en estos pacientes muestran tasas de fracaso muy altas, que pueden alcanzar cifras más elevadas aún, en pacientes con fracaso multiorgánico (34). En la actualidad las guías de práctica clínica (35), no recomiendan el uso sistemático de la VNI en pacientes con neumonía sin EPOC, ni en el síndrome de distres respiratorio agudo/lesión pulmonar aguda.

Algunas consideraciones deben de hacerse sobre el uso de VNI en el paciente con IRA hipoxémica “de novo”, es decir sin patología respiratoria o cardiaca previa, 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 (36). Aunque sin una explicación definitiva, se hipotetiza que el uso inadecuado en paciente en el que no está indicada o la prolongación excesiva de VNI en paciente que no mejora de forma significativa, puede suponer un riesgo para un desenlace desfavorable.

Una consideración especial puede hacerse 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. Ensayos controlados y aleatorizados, así como múltiples series observacionales apuntan a la utilidad de la VNI en pacientes inmunodeprimidos con infiltrados pulmonares que producen insuficiencia respiratoria aguda (37).

Una de las indicaciones fundamentales de la VNI en la Unidad de Cuidados Intensivos es en el paciente tras la extubación. La aplicación de VNI en el paciente previamente intubado se puede enmarcar en tres contextos diferentes. En primer lugar, los pacientes que tras ser extubados presentan 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. El uso de VNI para tratar al paciente con insuficiencia respiratoria post-extubación está muy controvertido (38, 39), sin embargo puede considerarse su utilización en pacientes con mayor probabilidad de tener éxito, como son los pacientes EPOC y con insuficiencia cardiaca. También es controvertido el uso de la VNI como una herramienta para

facilitar la liberación de la VMI y del 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. Recientemente ha sido publicado un metaanálisis y revisión de la Cochrane por Burns y cols. (40) que, sintetiza los ensayos clínicos aleatorizados publicados hasta el momento, mostrando una reducción de morbimortalidad en los pacientes tratados con VNI. 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, gravedad de la enfermedad y obesidad mórbida), fundamentalmente en pacientes con fracaso respiratorio crónico. Un muy reciente metaanálisis (41) concluye que el uso de la VNI disminuye la tasa de reintubación respecto a aquellos pacientes tratados con oxigenoterapia convencional, sobre todo en pacientes EPOC y en pacientes en los que se prevee un alto riesgo de fracaso en la extubación,

Ademas de las indicaciones “clásicas” de VNI, esta modalidad de soporte ventilatorio ha sido utilizada en casi cualquier etiología de insuficiencia respiratoria, tanto aguda como crónica. Una de la más estudiada ha sido para tratar la insuficiencia respiratoria en el postoperado de torax o abdomen (42) o para prevenir su aparición, con muy buenos resultados. También se han publicado varios estudios controlados y observacionales en el pacientes asmático, donde una reciente revisión (43), incluye ensayos clínicos aleatorizados pero también observacionales y retrospectivos. Concluyen los autores 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 estaría relacionada con el 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. Como se ha mencionado, el uso de VNI para indicaciones no usuales de esta técnica se esta generalizando (44), y cada vez son mas las publicaciones sobre el uso de VNI como técnica de preoxigenacion antes de la intubación (45-48), en pacientes muy ancianos (49),

como apoyo a técnicas diagnósticas o terapéuticas invasivas (50, 51), y síndrome de Hipoventilación-Obesidad (52-55). En cualquier etiología de insuficiencia respiratoria, un porcentaje variable de los mismos presenta 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. 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. En una reciente revisión, Azoulay (56) resume 10 estudios publicados de pacientes con ONI y tratados con VNI, mostrando una supervivencia hospitalaria media de alrededor del 50%.

Reducción 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 (16). 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 destete 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 destete estándar). 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 destete. Este artículo muestra, además, que la reducción de la mortalidad se mantiene aún considerando a los pacientes que en el grupo control son tratados con VNI, al cumplir criterios de fracaso de la 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 todos 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).



## 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, Martínez Díaz MV, Rodríguez Calderón JI.** Interpretación de la gasometría arterial en patologías respiratorias agudas y en las 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.-**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.

5.-**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

6.-**Nishimura M.** High-flow nasal cannula oxygen therapy in adults. *Journal of Intensive Care.* 2015; 3:15-23.

7.-**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

8.-**Pierson D.** Indications for mechanical ventilation in adults with acute respiratory failure. *Respir Care.* 2002; 47:249-262.

9.-**Hess DR.** Non invasive positive pressure ventilation and ventilador associated pneumonia. *Respir Care.* 2005; 50:924-929.

10.-**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.

11.-**Gay PC**. Complications of noninvasive ventilation in acute care. *Respir Care*.2009; 54:246-257.

12.-**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.

13.-**Antonelli M, Conti G, Rocco M, Bui M, De Blasi RA, Vivino G, Gasparetto 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.

14.-**Mehta S, Hill NS**. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*.2001; 163: 540-577.

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

16.-**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.

17.-**Lightowler JV, Elliott MW**. Predicting the outcome from NIV for acute exacerbations of COPD. *Thorax*.2000; 55:815-816.

18.-**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.

19.-**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

20.-**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.

21.-**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.

22.-**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.

23.-**Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK.** Non-invasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary oedema. *Postgrad Med J.*2005; 81; 637-643.

24.-**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.

25.-**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.

26.-**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.

27. - **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.

28.-**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.

29.-**Cosentini R, Aliberti S, Bignamini A, Piffer F, and Brambilla AM.** Mortality in acute cardiogenic pulmonary edema treated with continuous positive airway pressure. *Intensive Care Med.*2009 35:299–305.

30.-**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.

31.-**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.

32.-**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.

33.-**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.

34.-**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.

35.-**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, Ricker 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.

36.-**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.

37.-**Bello G, De Pascale G, Antonelli M.** Noninvasive ventilation for the immunocompromised patient: always appropriate? *Curr Opin Crit Care.*2012; 18:54–60

38.-**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.

39.-**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.

40.-**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

41.-**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.

42.-**Chiumello G. Chevillard C. Gregoretti.** Non-invasive ventilation in postoperative patients: a systematic review. *Intensive Care Med.*2011; 37:918–929.

43.-**Pallin M, Naughton MT.** Noninvasive ventilation in acute asthma. *J Crit Care.* 2014; 29:586-93.

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

45.-**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.

46.-**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.

47.-**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.

**48.-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.

**49.-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.

**50.-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.

**51.-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.

**52.-ROBINO C, FAISY C, DIEHL JL, REZGUI N, LABROUSSE J, AND GUEROT E.** EFFECTIVENESS OF NON-INVASIVE POSITIVE PRESSURE VENTILATION DIFFERS BETWEEN DECOMPENSATED CHRONIC RESTRICTIVE AND OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE PATIENTS. *INTENSIVE CARE MED.*2003; 29:603-610.

**53.-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.

**54.-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.

**55.-Gursel G, Aydogdu M, Gulbas G, Ozkaya S, Tasyurek S, Yildirim F.** The influence of severe obesity on non-invasive ventilation (NIV) strategies and responses in patients with acute hypercapnic respiratory failure attacks in the ICU. *Minerva Anesthesiol.*2011; 77:17-25.

**56.-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.

## 2.1 Title Page

### **Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: randomised controlled trial**

Miquel Ferrer, Jacobo Sellarés, Mauricio Valencia, Andres Carrillo, Gumersindo Gonzalez, Joan Ramon Badia, Josep Maria Nicolas, Antoni Torres

Servei de Pneumologia, Institut Clínic del Tòrax (M Ferrer MD, J Sellarés MD, M Valencia MD, J R Badia MD, A Torres MD), and Servei de Medicina Interna (J M Nicolas MD), Hospital Clinic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Morales Meseguer, Murcia, Spain (A Carrillo MD, G Gonzalez MD); and Centro de Investigación Biomedica En Red Enfermedades Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain (M Ferrer, J Sellarés, J R Badia, A Torres)

Funding IDIBAPS, CibeRes, Fondo de Investigaciones Sanitarias, European Respiratory Society.

Correspondence to: Dr Miquel Ferrer, Servei de Pneumologia, Hospital Clinic, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain [miferrer@clinic.ub.es](mailto:miferrer@clinic.ub.es)

## 2.2 Abstract

**Background.** Non-invasive ventilation can prevent respiratory failure after extubation in individuals at increased risk of this complication, and enhanced survival in patients with hypercapnia has been recorded. We aimed to assess prospectively the effectiveness of non-invasive ventilation after extubation in patients with hypercapnia and as rescue therapy when respiratory failure develops.

**Methods.** We undertook a randomised controlled trial in three intensive-care units in Spain. We enrolled 106 mechanically ventilated patients with chronic respiratory disorders and hypercapnia after a successful spontaneous breathing trial. We randomly allocated participants by computer to receive after extubation either non-invasive ventilation for 24 h (n=54) or conventional oxygen treatment (n=52). The primary endpoint was avoidance of respiratory failure within 72 h after extubation. Analysis was by intention to treat.

**Findings.** Respiratory failure after extubation was less frequent in patients assigned non-invasive ventilation than in those allocated conventional oxygen therapy (8 [15%] vs 25 [48%]; odds ratio 5.32 [95% CI 2.11–13.46];  $p < 0.0001$ ). In patients with respiratory failure, non-invasive ventilation as rescue therapy avoided reintubation in 17 of 27 patients. Non-invasive ventilation was independently associated with a lower risk of respiratory failure after extubation (adjusted odds ratio 0.17 [95% CI 0.06–0.44];  $p < 0.0001$ ). 90-day mortality was lower in patients assigned non-invasive ventilation than in those allocated conventional oxygen ( $p = 0.0146$ ).

**Interpretation.** Early non-invasive ventilation after extubation diminished risk of respiratory failure and lowered 90-day mortality in patients with hypercapnia during a spontaneous breathing trial. Routine implementation of this strategy for management of mechanically ventilated patients with chronic respiratory disorders is advisable.



## 2.3 Introduction

Reintubation is sometimes necessary for management of respiratory failure after extubation<sup>1</sup> and is undertaken in 6–23% of patients within 48–72 h of planned extubation.<sup>2–4</sup>

Although reintubation could indicate increased disease severity, it is an independent risk factor for nosocomial pneumonia,<sup>5</sup> mortality, and extended hospital stay.<sup>2</sup>

Findings of a case-control study<sup>6</sup> suggest that non-invasive ventilation could be a promising treatment for respiratory failure after extubation, with potential to avoid reintubation.<sup>7</sup> However, some concerns have been raised about use of non-invasive ventilation because in two randomised clinical trials in mixed populations, non-invasive ventilation was not beneficial in decreasing the risk of reintubation for patients who developed respiratory failure after extubation.<sup>1,8</sup> By contrast, non-invasive ventilation implemented immediately after planned extubation was effective at avoiding respiratory failure in people at high risk of this complication who had tolerated a spontaneous breathing trial.<sup>9,10</sup> Subgroup analysis showed that the benefits of non-invasive ventilation at enhancing survival were restricted to patients with hypercapnia (partial pressure of arterial carbon dioxide [PaCO<sub>2</sub>] >45 mm Hg) during the spontaneous breathing trial before extubation<sup>10</sup>. In this subset of patients, 98% had underlying chronic respiratory disorders.

Findings of an adequately powered clinical trial should be able to show benefits of non-invasive ventilation after extubation in a hypercapnic population for several reasons. First, definitive conclusions can be drawn, unlike with subgroup analyses. Second, the numbers of patients with hypercapnia enrolled into the study can be controlled, by comparison with low numbers recorded in previous subgroup analyses<sup>10</sup>. Finally, non-invasive ventilation is an effective treatment for patients with acute-on-chronic hypercapnic respiratory failure<sup>11</sup>

We postulated that early use of non-invasive ventilation during the initial period after extubation would avert respiratory failure and enhance survival of patients with chronic respiratory disorders who had hypercapnia during a spontaneous breathing trial before extubation. Therefore, we aimed to assess the effectiveness of this strategy compared with conventional oxygen management in patients who underwent planned extubation.

## 2.4 Methods

### Patients

We undertook a randomised controlled trial in the respiratory and medical intensive-care units of Hospital Clinic, Barcelona, and in the general intensive-care unit of Hospital Morales Meseguer, Murcia, Spain. All patients with chronic respiratory disorders, intubated for 48 h or more, who tolerated a spontaneous breathing trial through a T-piece after recovery of their disease, with hypercapnic respiratory failure ( $\text{PaCO}_2 >45$  mm Hg) on spontaneous breathing, were deemed eligible for the study. We did not screen patients with a tracheostomy. Exclusion criteria were: facial or cranial trauma or surgery; recent gastric, oral, or oesophageal surgery (ie, during the current hospital admission); active upper gastrointestinal bleeding; excessive amount of respiratory secretions or weak cough; uncooperative state with inability to understand or unwillingness to follow the protocol's instructions; upper-airway disorders; and previous decision to restrict therapeutic effort in the intensive-care unit. The ethics committee of each institution approved the study and we obtained written informed consent from all participants.

### Procedures

We undertook a patient's spontaneous breathing trial if the following criteria were met: improvement or resolution of the underlying cause of acute respiratory failure; correction of arterial hypoxaemia (partial pressure of arterial oxygen [ $\text{PaO}_2$ ]  $>60$  mm Hg at a fraction of inspired O<sub>2</sub> [ $\text{FiO}_2$ ]  $\leq 0.4$  and positive end-expiratory pressure  $\leq 5$  cm H<sub>2</sub>O); absence of fever ( $\geq 38^\circ\text{C}$ ) or hypothermia ( $<35^\circ\text{C}$ ); blood haemoglobin concentration of  $\geq 70$  g/L or more; haemodynamic stability; and alertness and ability to communicate<sup>10,12</sup>. We obtained data for arterial blood gases before and at the end of the T-piece trial.

We defined failure of the spontaneous breathing trial as presence and persistence of one of the following criteria: respiratory frequency greater than 35 breaths per

min; arterial O<sub>2</sub> saturation by pulse-oximetry less than 90% at FiO<sub>2</sub> of 0.4 or more; heart rate more than 140 beats per min or less than 50 beats per min; systolic blood pressure greater than 200 mm Hg or less than 70 mm Hg; diminished consciousness, agitation, or diaphoresis; and clinical signs suggestive of respiratory muscle fatigue, increased work of breathing, or both, such as use of respiratory accessory muscles, paradoxical motion of the abdomen, or retraction of the intercostal spaces.<sup>10,12</sup> If no signs of failure appeared after 30–120 min, and arterial blood gases at the end of the spontaneous breathing trial showed PaCO<sub>2</sub> greater than 45 mm Hg, we proceeded with random allocation.

We randomly allocated patients either non-invasive ventilation or conventional management (control); both procedures are described below. Three randomisation schedules were generated by computer for every intensive-care unit in random blocks of nine. Concealment was done with sequentially numbered opaque sealed envelopes, opened by the investigator only after informed consent was obtained. Patients and staff were aware of treatment allocations owing to the nature of the interventions. Respiratory therapists implemented non-invasive ventilation (BiPAP Vision, Respironics, Murrysville, PA, USA), which included choice and fitting of masks, adjustment of ventilator settings, and initial adaptation of patients. Non-invasive ventilation was delivered continuously immediately after extubation using the bi-level positive-airway pressure mode. Airway pressure was fixed at 5–6 cm H<sub>2</sub>O and FiO<sub>2</sub> was set to achieve arterial O<sub>2</sub> saturation by pulse-oximetry of more than 92%. A face mask was used as first choice, and hydrocolloid dressing was applied systematically to prevent nasal-bridge damage. The procedure was delivered for as much time as possible for a scheduled maximum period of 24 h after extubation. After this time, non-invasive ventilation was withdrawn and patients received conventional venturi oxygen treatment for as long as they needed.

Patients allocated to the control group received conventional venturi oxygen treatment after extubation. Respiratory therapists delivered this intervention using conventional masks, without any dressing. We set FiO<sub>2</sub> to achieve arterial O<sub>2</sub>

saturation of more than 92%. Conventional venturi oxygen was administered for as long as patients needed.

We continuously monitored patients' electrocardiogram, pulse-oximetry, blood pressure, and respiratory rate. We measured arterial blood gases every 1–2 h after extubation or according to patients' needs. We did not allow meals during the first 24 h after extubation to avoid aspiration. Cough and expectoration were assisted by respiratory therapists. We reviewed all relevant data from patients' medical records and bedside flowcharts at entry and at the end of the study (72 h after extubation). We extended follow-up to 90 days after randomisation.

We defined respiratory failure as presence and persistence for at least 30 min, within 72 h after extubation, of at least two of the following: respiratory acidosis (arterial pH <7.35 together with PaCO<sub>2</sub> >45 mm Hg); arterial O<sub>2</sub> saturation by pulse-oximetry of less than 90% or PaO<sub>2</sub> lower than 60 mm Hg at FiO<sub>2</sub> of 0.5 or more; respiratory frequency greater than 35 breaths per min; diminished consciousness, agitation or diaphoresis; and clinical signs suggestive of respiratory muscle fatigue increased work of breathing, or both, such as use of respiratory accessory muscles, paradoxical motion of the abdomen, or retraction of intercostal spaces.<sup>1,10</sup> We assigned causes to respiratory failure after extubation, with adapted published definitions: 13 upper-airway obstruction; aspiration or excess respiratory secretions; congestive heart failure; respiratory failure; and encephalopathy.

We undertook immediate reintubation if any of the following predefined major clinical events arose: respiratory or cardiac arrest; respiratory pauses with loss of consciousness or gasping for air; psychomotor agitation inadequately controlled by sedation; massive aspiration; persistent inability to remove respiratory secretions; heart rate below 50 beats per min with loss of alertness; and severe haemodynamic instability without response to fluids and vasoactive drugs.<sup>10,12</sup> If a patient from either treatment group met criteria for respiratory failure after extubation, but did not fulfil criteria for immediate reintubation, we administered rescue therapy with non-invasive ventilation. For patients allocated non-invasive ventilation, rescue therapy consisted of reinstatement or continuation of the

procedure after 24 h of extubation. In addition to criteria for immediate reintubation, when patients who received rescue therapy with non-invasive ventilation showed deterioration of blood gases (arterial pH, PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>) or tachypnoea despite use of this method in optimum conditions, the procedure was not prolonged for more than 4 h<sup>14</sup> and then patients were reintubated. We defined clinical diagnoses of hospital-acquired pneumonia<sup>15,16</sup> purulent tracheobronchitis<sup>17</sup> and multiple organ failure<sup>18</sup> according to published criteria. We recorded other relevant complications.

### Study endpoints

The primary endpoint was rate of respiratory failure after extubation. The secondary endpoint was survival at 90 days (for the purposes of this report, we have used 90-day mortality).

### Statistical analysis

Based on previous data in patients with hypercapnia<sup>10</sup> we expected a 41% rate of respiratory failure after extubation in patients assigned control and a prevalence of 15% in those assigned non-invasive ventilation. Initial calculations indicated a minimum sample size of 106 people (confidence level (1- $\alpha$ ) 95%, power level (1- $\beta$ ) 80%).

We compared qualitative or categorical variables with  $\chi^2$  or Fisher's exact tests, when appropriate. We used the unpaired Student's t test to compare quantitative continuous variables. We ascertained cumulative 90-day mortality probability with Kaplan-Meier curves and used the log-rank test to compare groups. We did analyses by intention to treat, and we set the level of significance at 0.05. We undertook univariate analyses of predictors of respiratory failure after extubation with the  $\chi^2$  test and Student's t test. We did multivariate analyses by logistic regression with a conditional stepwise forward model ( $p_{in} < 0.10$ ).

## 2.5 Results

Between May, 2005, and December, 2007, 164 consecutive patients were registered for the study, of whom 106 underwent random allocation (figure 1). 54 were allocated non-invasive ventilation and 52 were assigned control. General clinical characteristics and physiological variables of patients at entry into the study did not differ at baseline (tables 1 and 2).

Non-invasive ventilation was delivered for a mean period of 8 h (SD 7) in patients assigned to this group. Mean levels of inspiratory and expiratory positive-airway pressure in these patients were 17 cm H<sub>2</sub>O (SD 3) and 6 cm H<sub>2</sub>O (1), respectively. Five (10%) people assigned non-invasive ventilation tolerated the procedure for 6 h or less.

Table 3 summarises outcome variables in the trial. Respiratory failure after extubation arose in fewer patients allocated non-invasive ventilation than those assigned control. The main difference between groups in respiratory failure was noted within 24 h after extubation (figure 2), whereas in the following 2 days, incidence was similar between groups.

In patients who developed respiratory failure after extubation but who did not need immediate reintubation, non-invasive ventilation as rescue therapy resulted in avoidance of reintubation in two of seven patients assigned non-invasive ventilation and 15 of 20 controls. One patient from the control group refused reintubation. Hence, the reintubation rate did not differ by much in the non-invasive ventilation group.

Of variables associated with respiratory failure after extubation in univariate analyses, use of non-invasive ventilation was associated independently with decreased risk for this complication (table 4). The variables tested for association with respiratory failure after extubation were those available before extubation: age, sex, comorbidities, causes of mechanical ventilation, severity scores, modes of

ventilation and previous duration of ventilation, forced spirometry values, and physiological variables before and at the end of the spontaneous breathing trial.

Lengths of stay in the intensive-care unit and in hospital were similar in patients from each group. Specific complications associated with non-invasive ventilation included nasal-bridge damage in five patients (10%), conjunctivitis in two (4%), and gastric distension in two (4%).

Mortality in the intensive-care unit and the hospital did not differ significantly between groups. However, 90-day mortality ( $p=0.0146$ ; figure 3) was significantly lower in patients assigned non-invasive ventilation than in those allocated control. Table 3 shows causes of death within 90 days of randomisation.



## 2.6 Discussion

The results of our study confirm the benefits of early use of non-invasive ventilation after extubation to diminish risk of respiratory failure in patients with chronic respiratory disorders and hypercapnia during a spontaneous breathing trial. This strategy resulted in lowered mortality in our population. This specific population is at high risk of development of respiratory failure after extubation, confirmed by a frequency of 48% in the control group, similar to a 41% rate recorded in a previous trial<sup>10</sup>. By contrast, prevalence of respiratory failure after planned extubation was substantially lower—25% and 23%—in previous trials undertaken in mixed populations of patients with a low proportion of chronic respiratory disorders and hypercapnia.<sup>1,8</sup> Therefore, development of hypercapnia after an otherwise satisfactory breathing trial could be an indication that the patient is not ready for extubation and is a marker for continued support by ventilation. About two-thirds of all patients who developed respiratory failure after extubation but who did not need immediate reintubation benefited from rescue therapy with non-invasive ventilation; this success rate was 75% in patients assigned control, who had not received non-invasive ventilation previously. The real effectiveness and relevance of rescue therapy with non-invasive ventilation is, however, uncertain because it was not applied randomly. Further demonstration of superiority over standard medical treatment would need a randomised clinical trial. Of 17 patients who did not need reintubation after rescue therapy, only one died in hospital. The good outcome of successful rescue therapy with non-invasive ventilation accords with previous results<sup>10</sup>

By contrast with our findings, in mixed populations of patients with respiratory failure after extubation, use of non-invasive ventilation to avoid reintubation was successful in fewer patients (52%<sup>1</sup> and 28%<sup>8</sup>), with no advantages noted over standard medical treatment.

Non-invasive ventilation even resulted in higher mortality in those who needed reintubation and who received non-invasive ventilation, compared with patients who received standard medical treatment<sup>1</sup> and these researchers therefore discouraged use of non-invasive ventilation for this indication. Raised mortality was attributed to

an extended time from extubation to reintubation, which is an independent risk factor for increased mortality in reintubated patients<sup>13</sup> in individuals who received non-invasive ventilation<sup>1</sup>. However, in our study, the hospital mortality rate of patients who were reintubated directly was similar to that of people who were reintubated after failure of rescue therapy with non-invasive ventilation (67% and 70%, respectively). In addition, rescue therapy with non-invasive ventilation did not result in delayed reintubation compared with patients directly reintubated, since the median time from extubation to reintubation was 26 h (IQR 9–36) in patients who received rescue therapy compared with 35 h (2–44) in those who were reintubated directly. This finding indicates that rescue therapy with non-invasive ventilation is safe and can provide a useful alternative to reintubation in patients with hypercapnia and chronic respiratory disorders who do not meet major criteria for reintubation.

Hypercapnia during a spontaneous breathing trial is associated with poor survival in mechanically ventilated patients<sup>12</sup> particularly when no ventilation support is provided after extubation.<sup>10</sup> Our data confirm these findings. Therefore, this population is the target for early institution of non-invasive ventilation for prevention of further respiratory distress. Similarly, individuals with severe hypercapnic respiratory failure secondary to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are among the best responders to non-invasive ventilation,<sup>11,19,20</sup> even when they present other concomitant acute diseases such as community-acquired pneumonia<sup>21</sup> or cardiogenic pulmonary oedema<sup>22</sup>. In our study, the 90-day mortality rate was reduced with non-invasive ventilation. The few patients from the non-invasive ventilation group who needed reintubation—a major determinant of poor survival<sup>2</sup>—could account partly for this finding. However, more individuals assigned control did not need reintubation after rescue therapy with non-invasive ventilation than those allocated non-invasive ventilation (15 vs 2). Therefore, the reintubation rate of each group was similar compared with the large difference in rate of respiratory failure after extubation between groups, suggesting a protective effect of non-invasive ventilation beyond reduction of reintubation. In the same way, differences in mortality between both groups arose later after discharge from the intensive-care unit. Similar long-term benefits of noninvasive ventilation have been described<sup>23</sup>. The potential mechanism of this protective effect of non-invasive

ventilation deserves further investigation. Other reasons that could account for the effectiveness of non-invasive ventilation is our use of a ventilator specifically designed for this procedure, which includes control of FiO<sub>2</sub>, effective compensation for leaks, real-time assessment of mask pressure, and a sensitive and rapid response flow-by trigger<sup>24</sup> as done in previous trials.<sup>10,12,25</sup> This ventilator is widely used with similar settings to those in the present study<sup>9,26</sup>. The feasibility to undertake this protocol in clinical practice helps generalise our results. By contrast, researchers on previous negative studies either used a ventilator with reduced performance<sup>8</sup> or did not choose a specific ventilator for the trial<sup>1</sup>. Finally, non-invasive ventilation was applied continuously after extubation, as done previously.<sup>10,12,27</sup> This methodological point is key in our study, since intermittent use of non-invasive ventilation for prolonged periods resulted in limited clinical effectiveness.<sup>28</sup> Several limitations of our study should be taken into account. First is the difficulty for correct masking of investigators, attending doctors, and patients, a common bias in this type of open clinical trial. Despite the fact that we predefined criteria for all relevant interventions, clinical decisions, and outcome variables, this bias could not be controlled entirely. Masking the control group with low levels of continuous positive airway pressure would probably result in substantial bias since this technique is expected to decrease the work of breathing in these patients.<sup>29</sup> Second, rescue therapy with non-invasive ventilation might have affected survival between groups, since many patients assigned control did not need reintubation. Third, our trial was undertaken at two centres with lengthy experience of use of non-invasive ventilation. This factor could have affected success of this technique.<sup>30</sup> However, good tolerance of non-invasive ventilation by conscious patients with hypercapnia<sup>12</sup> facilitates use of this technique in centres with reduced experience. In conclusion, early use of non-invasive ventilation after extubation diminished risk of respiratory failure after extubation and reduced 90-day mortality in patients with hypercapnia after a spontaneous breathing trial. This trial confirms the effectiveness of non-invasive ventilation in this clinical setting and provides scientific evidence for routine implementation of this strategy for management of mechanically ventilated patients with chronic respiratory disorders.

## 2.7 Tables

2.7.1 Table 1. Baseline characteristics of patients at entry into the study

	Non-invasive ventilation (n=54)	Control (n=52)
Age (years)	67 (10)	70 (9)
Men	44 (81%)	36 (69%)
APACHE-II score on admission	20 (7)	20 (7)
APACHE-II score at entry into the study	11 (3)	11 (3)
Previous duration of mechanical ventilation (days)	5 (3)	4 (2)
Forced expiratory volume in 1 s (% predicted)	34 (13)	38 (11)
Type of chronic respiratory disease		
COPD or chronic bronchitis*	38 (70%)	36 (69%)
Sequelae of pulmonary tuberculosis	7 (13%)	6 (12%)
Bronchiectasis	2 (4%)	4 (8%)
Obesity-hypoventilation syndrome	5 (9%)	4 (8%)
Chest-wall deformity	1 (2%)	1 (2%)
Chronic persistent asthma	1 (2%)	1 (2%)
Other comorbidities		
Chronic heart disorders†	19 (35%)	27 (52%)
Immunosuppression‡	2 (4%)	2 (4%)
Diabetes mellitus	11 (20%)	13 (25%)
Liver cirrhosis	3 (6%)	1 (2%)
Neoplasm	2 (4%)	4 (8%)
Chronic renal failure	1 (2%)	1 (2%)
Previous use of non-invasive ventilation in hospital	7 (13%)	7 (13%)
Causes of mechanical ventilation		
Exacerbation of chronic respiratory disorder	28 (52%)	25 (48%)
Pneumonia	7 (13%)	7 (13%)
Congestive heart failure	5 (9%)	8 (15%)
Neurological disease	1 (2%)	2 (4%)
Sepsis	6 (11%)	5 (10%)
Postoperative respiratory failure	3 (6%)	2 (4%)
Other	4 (7%)	3 (6%)

Data are mean (SD) or number of patients (%). APACHE-II=acute physiology and chronic health evaluation-II. COPD=chronic obstructive pulmonary disease. Pulmonary function tests were available in 66 (62%) patients. \*Chronic bronchitis defined by history of dyspnoea, cough, expectoration, and smoke consumption without pulmonary function testing. †Includes coronary-artery disease, hypertensive or valvular heart diseases, and dilated myocardial disease of any cause. ‡Includes neutropenia after chemotherapy or bone-marrow transplant, drug-induced immunosuppression in solid-organ transplant or as a result of corticosteroids or cytotoxic therapy, and HIV-related disorders.

**2.7.2 Table 2.** Physiological variables of patients at entry into the study

	Mechanical ventilation		Spontaneous breathing trial*	
	Non-invasive ventilation (n=54)	Control (n=52)	Non-invasive ventilation (n=54)	Control (n=52)
Respiratory frequency (breaths per min)	18 (4)	17 (3)	23 (5)	23 (5)
f/V <sub>T</sub>	..	..	64 (26)	65 (23)
Heart rate (beats per min)	82 (15)	77 (16)	89 (13)	87 (16)
Systolic blood pressure (mm Hg)	132 (17)	128 (21)	146 (18)	141 (26)
Arterial pH	7.41 (0.05)	7.41 (0.05)	7.38 (0.04)	7.38 (0.03)
PaCO <sub>2</sub> (mm Hg)	48 (6)	48 (7)	55 (6)	53 (5)
PaO <sub>2</sub> (mm Hg)	88 (20)	93 (17)	76 (14)	81 (17)
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>	227 (51)	246 (49)	198 (39)	206 (40)

Data are mean (SD). f/VT=respiratory frequency to tidal volume ratio. \*Variables obtained at end of breathing trial.

2.7.3 Table 3. Outcome variables, length of stay, and causes of death

	Non-invasive ventilation (n=54)	Control (n=52)	Odds ratio (95% CI)	p
<b>Outcome variables</b>				
Respiratory failure after extubation	8 (15%)	25 (48%)	5.32 (2.11-13.46)	<0.0001
Main causes of respiratory failure after extubation			..	0.3451
Respiratory failure	3	18		
Aspiration or excess respiratory secretions	3	3		
Cardiac failure	1	2		
Upper-airway obstruction	0	1		
Encephalopathy	1	1		
Time from extubation to respiratory failure (h)	29 (13)	17 (18)	..	0.0982
Criteria met for reintubation	6 (11%)	10 (19%)	1.90 (0.64-5.68)	0.3741
<b>Complications</b>				
Tracheostomy needed	3 (6%)	2 (4%)	0.68 (0.11-4.24)	0.9675
Infections diagnosed after study onset				
Ventilator-associated pneumonia	3 (6%)	9 (17%)	3.48 (0.89-13.70)	0.1230
Ventilator-associated tracheobronchitis	1 (2%)	1 (2%)	..	
Catheter-related infection*	1 (2%)	2 (4%)	..	
Urinary-tract infection†	2 (4%)	0	..	
Bacteraemia of unknown origin	1 (2%)	0	..	
<b>Length of stay</b>				
Intensive-care unit stay (days)	11 (13)	10 (9)	..	0.5041
Hospital stay (days)	29 (27)	24 (17)	..	0.2988
<b>Mortality</b>				
Intensive-care unit mortality	3 (6%)	4 (8%)	1.42 (0.30-6.67)	0.7132
Hospital mortality	6 (11%)	11 (22%)	2.15 (0.73-6.33)	0.2587
Mortality at 90 days	6 (11%)	16 (31%)	3.56 (1.27-10.0)	0.0244
Causes of death within 90 days after entry into the study			..	0.2037
Respiratory failure‡	0	7		
Shock or multiple organ failure	3	3		
Cardiac arrest	2	3		
Other	1	3		

Data are mean (SD) or number of patients (%). \*Catheter-related sepsis defined as positive blood and catheter cultures concomitant with inflammatory signs in a catheterised vein or at its insertion point. †Urinary-tract infection defined as presence of amplified leucocytes in urinary sediment examination together with a positive semiquantitative urine culture. ‡Death after progressive hypoxaemia, hypercapnia, or both, without other major organ system failures.

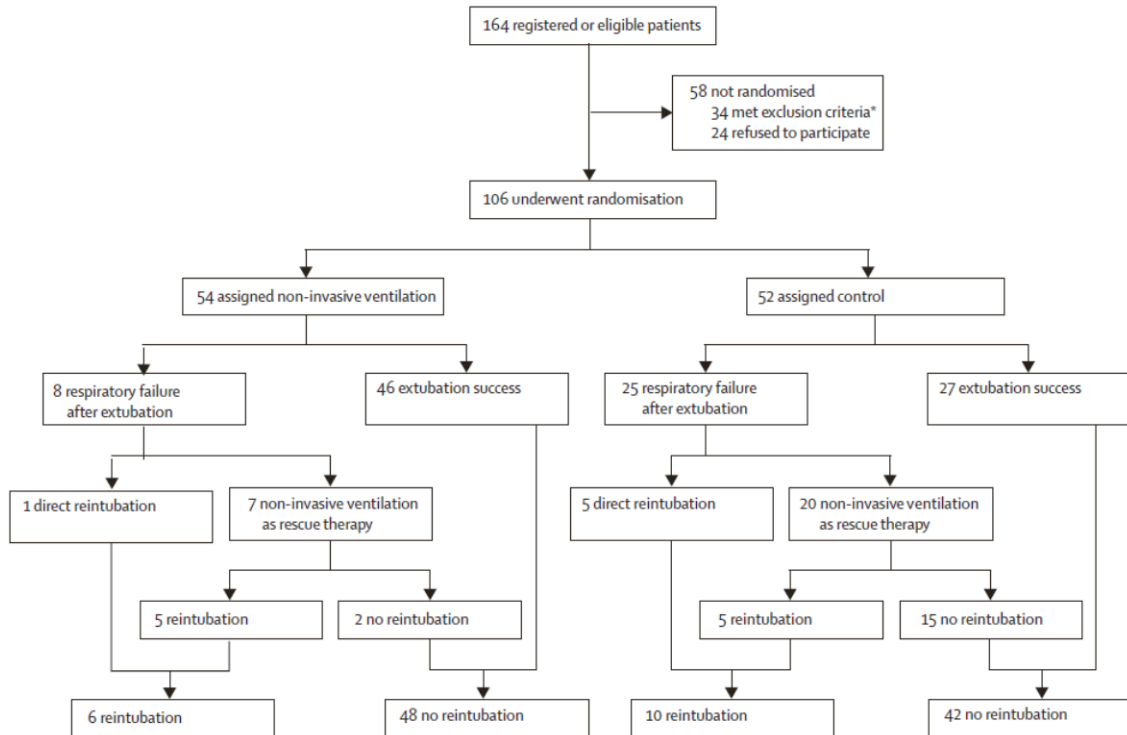
**2.7.4 Table 4.** Univariate and multivariate analysis of predictors of respiratory failure after extubation

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Odds ratio (95% CI)	p	Adjusted odds ratio (95% CI)	p
Non-invasive ventilation	0.19 (0.07-0.48)	<0.0001	0.17 (0.06-0.44)	<0.0001
Older age*	1.05 (1.00-1.10)	0.0430	..	..

\*Age was treated as a continuous variable. Odds ratio shows estimates for every 1 year increase in age.

## 2.8 Figures

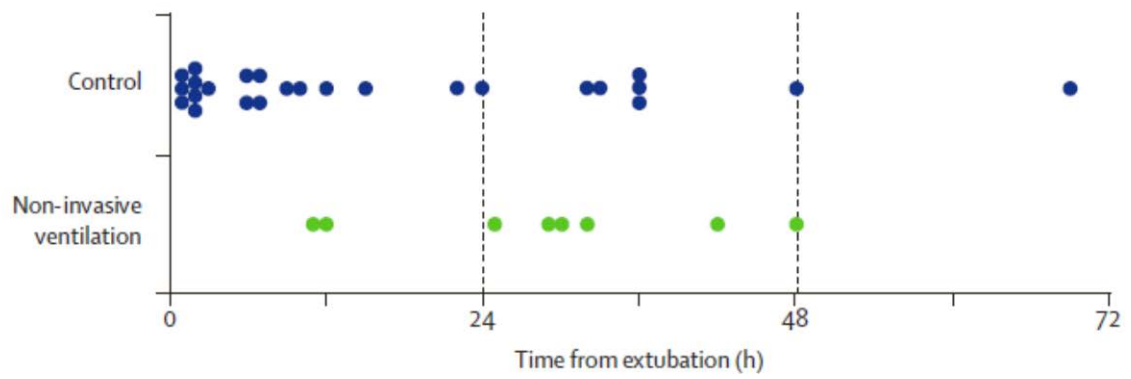
### 2.8.1 Figure 1. Trial profile



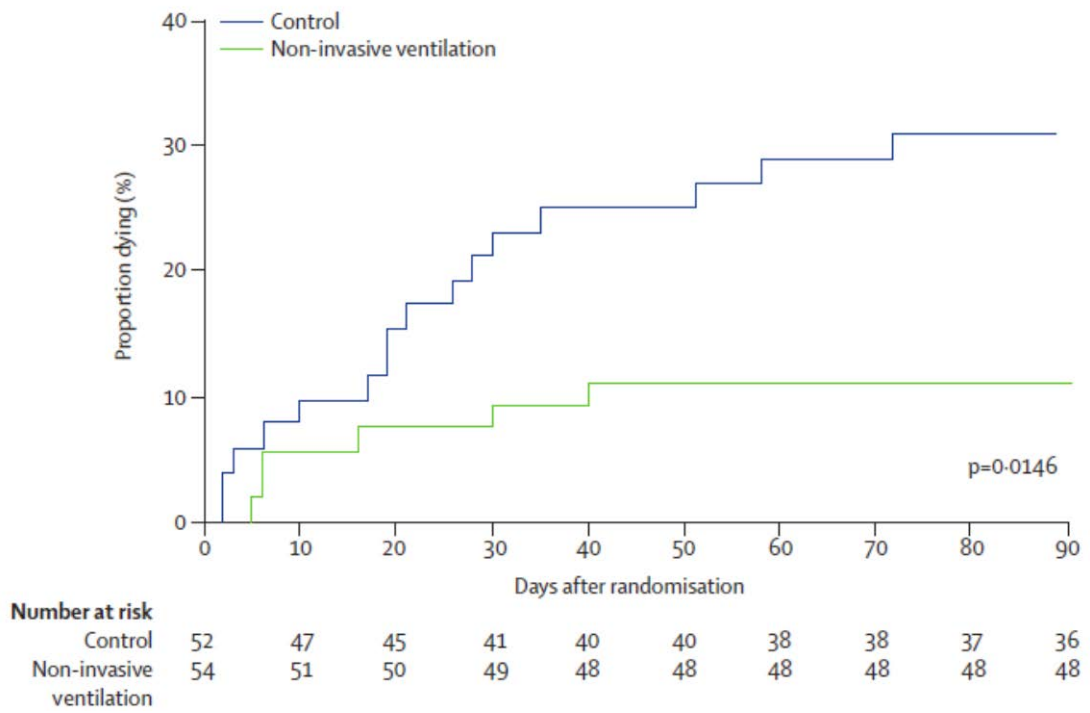
\*Previous decision to limit therapeutic effort in intensive-care unit (n=16); excessive amount of respiratory secretions (5); legal incapacity to give informed consent (3); upper-airway obstruction (2); incapacity for adequate follow-up due to transfer to another hospital (2); recent gastric (2) and oral (2) surgery; and active gastrointestinal bleeding (2).



2.8.2 Figure 2. Time elapsed from extubation to development of respiratory failure



2.8.3 Figure 3. Kaplan-Meier 90-day mortality curve



## 2.9. References List

- 1 Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med* 2004; 350: 2452–60.
- 2 Epstein SK, Ciubotaru RL, Wong J. Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation. *Chest* 1997; 112: 186–92.
- 3 Esteban A, Alia I, Tobin MJ, et al. Effect of spontaneous breathing trial duration on outcome of attempts to discontinue mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 512–18.
- 4 Epstein SK. Decision to extubate. *Intensive Care Med* 2002; 28: 535–46.
- 5 Torres A, Gatell JM, Aznar E, et al. Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 137–41.
- 6 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: 1349–53.
- 7 American Thoracic Society, European Respiratory Society, European Society of Intensive Care Medicine, Societe de Reanimation de Langue Francaise. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 283–91.
- 8 Keenan SP, Powers C, McCormack DG, Block G. Noninvasive positive-pressure ventilation for postextubation respiratory distress: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 3238–44.
- 9 Nava S, Gregoretti C, Fanfulla F, et al. Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high-risk patients. *Crit Care Med* 2005; 33: 2465–70.
- 10 Ferrer M, Valencia M, Nicolas JM, Bernadich O, Badia JR, Torres A. Early noninvasive ventilation averts extubation failure in patients at risk: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 164–70.
- 11 Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 185–89.
- 12 Ferrer M, Esquinas A, Arancibia F, et al. Noninvasive ventilation during persistent weaning failure: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 70–76.
- 13 Epstein SK, Ciubotaru RL. Independent effects of etiology of failure and time of reintubation on outcome for patients failing extubation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 489–93.

- 14 Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: long term survival and predictors of in-hospital outcome. *Thorax* 2001; 56: 708–12.
- 15 Woodhead MA, Torres A. Definition and classification of community-acquired and nosocomial pneumonias. In: Torres A, Woodhead M, eds. *Pneumonia*. Sheffield: European Respiratory Society Journals, 1997: 1–12.
- 16 American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388–416.
- 17 Nseir S, Di Pompeo C, Pronnier P, et al. Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: incidence, aetiology and outcome. *Eur Respir J* 2002; 20: 1483–89.
- 18 Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. Prognosis in acute organ-system failure. *Ann Surg* 1985; 202: 685–93.
- 19 Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 817–22.
- 20 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: 1931–35.
- 21 Confalonieri M, Potena A, Carbone G, Della Porta R, Tolley E, Meduri G. 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: 1585–91.
- 22 Nava S, Carbone G, DiBattista N, et al. Noninvasive ventilation in cardiogenic pulmonary edema: a multicenter randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1432–37.
- 23 Confalonieri M, Parigi P, Scartabellati A, et al. Noninvasive mechanical ventilation improves the immediate and long-term outcome of COPD patients with acute respiratory failure. *Eur Respir J* 1996; 9: 422–30.
- 24 Stell IM, Paul G, Lee KC, Ponte J, Moxham J. Noninvasive ventilator triggering in chronic obstructive pulmonary disease: a test lung comparison. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2092–97.
- 25 Ferrer M, Esquinas A, Leon M, Gonzalez G, Alarcon A, Torres A. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1438–44.
- 26 Schettino G, Altobelli N, Kacmarek RM. Noninvasive positive-pressure ventilation in acute respiratory failure outside clinical trials: experience at the Massachusetts General Hospital. *Crit Care Med* 2008; 36: 441–47.

27 Nava S, Ambrosino N, Clini E, et al. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiration failure due to chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 721–28.

28 Girault C, Daudenthun I, Chevron V, Tamion F, Leroy J, Bonmarchand G. Noninvasive ventilation as a systematic extubation and weaning technique in acute-on-chronic respiratory failure: a prospective, randomized controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 86–92.

29 Appendini L, Patessio A, Zanaboni S, et al. Physiologic effects of positive end-expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1069–76.

30 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.

### 3.1 Title Page

## **Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure**

Andres Carrillo, Gumersindo Gonzalez-Diaz, Miquel Ferrer, Maria Elena Martinez-Quintana, Antonia Lopez-Martinez, Noemi Llamas, Maravillas Alcazar, Antoni Torres.

A. Carrillo · G. Gonzalez-Diaz · M. E. Martinez-Quintana · A. Lopez-Martinez · N. Llamas · M. Alcazar: ICU, Hospital JM Morales Meseguer, Murcia, Spain

M. Ferrer (✉) · A. Torres: UVIIR, Servei de Pneumologia, Institut del Tòrax, Hospital Clinic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain

E-mail: [miferrer@clinic.ub.es](mailto:miferrer@clinic.ub.es)

Tel.: +34-93-2275549

Fax: +34-93-2275549

URL: <http://www.idibapsrespiratoryresearch.org>

M. Ferrer · A. Torres: Centro de Investigación Biomedica En Red- Enfermedades Respiratorias (CibeRes, CB06/06/0028)-Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

Acknowledgment Funded by CibeRes (CB06/06/0028)-ISCiii, 2009 SGR 911, IDIBAPS

### 3.2 Abstract

**Purpose:** The use of non-invasive ventilation (NIV) in severe acute respiratory failure (ARF) due to community-acquired pneumonia (CAP) is controversial, and the risk factors for NIV failure in these patients are not well known. We assessed the characteristics and predictors of outcome of patients with CAP and severe ARF treated with NIV.

**Methods:** We prospectively assessed 184 consecutive patients; 102 had “de novo” ARF, and 82 previous cardiac or respiratory disease. We defined successful NIV as avoidance of intubation and intensive care unit (ICU) survival at least 24 h in the ward. We assessed predictors of NIV failure and hospital mortality in multivariate analyses.

**Results:** Patients with “de novo” ARF failed NIV more frequently than patients with previous cardiac or respiratory disease (47, 46% versus 21, 26%,  $p = 0.007$ ). Worsening radiologic infiltrate 24 h after admission, maximum Sepsis-Related Organ Failure Assessment (SOFA) score and, after 1 h of NIV, higher heart rate and lower PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> and bicarbonate independently predicted NIV failure. Likewise, maximum SOFA, NIV failure and older age independently predicted hospital mortality. Among intubated patients with “de novo” ARF, NIV duration was shorter in hospital survivors than non-survivors ( $32 \pm 24$  versus  $78 \pm 65$  h,  $p = 0.014$ ). In this group, longer duration of NIV before intubation was associated with decreased hospital survival (adjusted odds ratio 0.978, 95% confidence interval 0.962–0.995,  $p = 0.012$ ). This association was not observed in patients with previous cardiac or respiratory disease.

**Conclusions:** Successful NIV was strongly associated with better survival. If predictors for NIV failure are present, avoiding delayed intubation of patients with “de novo” ARF would potentially minimise mortality.

**Keywords:** Non-invasive ventilation · BiPAP · Acute respiratory failure · Severe community-acquired pneumonia

### 3.3 Introduction

Community-acquired pneumonia (CAP) is a significant cause of morbidity and mortality [1, 2]. Severe CAP is conceptually pneumonia requiring admission to the intensive care unit (ICU) or carrying a high risk of death [2, 3].

The cornerstone of the treatment of pneumonia is antibiotic therapy, and ventilatory support in patients with severe respiratory failure [4]. Invasive mechanical ventilation presents multiple complications [5, 6]. For this reason non-invasive ventilation (NIV) has been used for acute or acute-on-chronic respiratory failure of diverse aetiologies [7–9]. The most important rationale for using NIV is to overcome an episode of severe acute respiratory failure (ARF) without the need for endotracheal intubation. However, few studies have assessed specifically the usefulness of NIV in patients with pneumonia [10], and it is even considered controversial due to a major variability in failure rates [10–13], which are generally higher than those observed in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [14] or cardiogenic pulmonary oedema [15]. Moreover, predictive factors for NIV failure have been studied in different aetiologies [13, 14, 16, 17]. A recent study found that lack of improvement in arterial oxygenation was the main predictor of NIV failure in patients with CAP [18]. However, this study assessed a limited number of patients. Therefore, studies assessing factors predicting outcome for NIV in larger populations of CAP with severe ARF are still needed.

In spite of the controversy surrounding the use of NIV out of COPD exacerbations or cardiogenic pulmonary oedema, several observational reports illustrate that hypoxaemic ARF is among the most frequent indications for NIV in real practice [19, 20]. The ICU of our institution has been using NIV for the management of patients with severe ARF secondary to pneumonia who do not need emergency intubation for more than 15 years.

Since the available evidence on the efficacy of NIV in pneumonia is not compelling, appropriate patient selection should be a key point to improve the success of this technique. To determine the clinical results and evolution of patients with CAP and severe ARF treated with NIV at our



institution, we assessed the characteristics and outcomes of these patients and determined factors that predict failure of the technique and mortality.

### 3.4 Methods

#### Patients

We prospectively followed all consecutive patients with severe ARF due to CAP receiving NIV treatment in an 18 bed ICU of Hospital Morales Meseguer, a general university hospital in Murcia, Spain, from January 1997 to December 2008. The study was approved by the Ethics Committee of the institution.

Pneumonia was defined as a new pulmonary infiltrate on the admission chest radiograph and symptoms and signs of lower respiratory tract infection. Exclusion criteria were any degree of immunosuppression and other criteria previously published [21]. All patients received timely empiric antimicrobial therapy according to the local protocols.

All patients received stress ulcer and deep venous thrombosis prophylaxis. Patients with COPD, other chronic respiratory diseases, or in the presence of wheezing received nebulised bronchodilators and systemic steroids. Patients with hypotension received initially intravenous fluid therapy with crystalloids; if haemodynamic instability persisted, norepinephrin was initiated. Patients who responded to vasoactive drugs remained on NIV unless they required intubation for other reasons.

#### Non-invasive ventilation protocol

The indication for NIV was done by the attending physicians. Patients were continuously monitored with electrocardiogram, pulse oximetry, invasive and/or non-invasive blood pressure, and respiratory rate. The criteria used for implementing NIV were: (1) moderate to severe dyspnoea accompanied by respiratory rate  $\geq 30$  breaths/ min or signs of increased work of breathing such as active contraction of the accessory respiratory muscles, and (2) arterial oxygen tension to inspired oxygen fraction ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) ratio  $>250$ . Patients in need for emergency intubation at admission (respiratory or cardiac arrest, respiratory pauses with loss of alertness or gasping for air, major agitation inadequately controlled by sedation, signs of exhaustion, massive aspiration, inability to manage respiratory secretions appropriately, and haemodynamic instability without response to fluids and vasoactive agents) [13] were not treated with NIV.

Non-invasive ventilation was applied with specific NIV ventilators (BiPAP ST-D and VISION Ventilator; Respironics, Inc., Murrysville, PA, USA). As previously described [13, 21], patients were ventilated using the bi-level positive airway pressure mode (BiPAP). Face mask was used as first choice, but nasal mask was optionally used if patients did not tolerate face mask. The initial inspiratory positive airway pressure (IPAP) was set at 12 cmH<sub>2</sub>O, and levels were raised by 2–3 cmH<sub>2</sub>O as tolerated but did not exceed 25 cmH<sub>2</sub>O. The initial expiratory positive airway pressure (EPAP) was set at 5 cmH<sub>2</sub>O, and the levels were raised by 1–2 cmH<sub>2</sub>O if needed to improve hypoxaemia. The FiO<sub>2</sub> was set to achieve SpO<sub>2</sub> > 92% or PaO<sub>2</sub> > 65 mmHg. Arterial blood gas samples were obtained from each patient before the connection to the ventilator and after 1 h of NIV. Subsequently, samples were obtained as clinically indicated.

#### Effectiveness of the technique

Non-invasive ventilation was considered successful if a patient avoided endotracheal intubation, was discharged from the ICU and remained alive and conscious for at least 24 h after being transferred to the ward. Failure of NIV therapy occurred when a patient experienced worsening of gas exchange or respiratory distress leading to intubation or death. If NIV failed, patients who had not declined intubation underwent such procedure according to the criteria stated above [13, 21].

#### Data collection

At the start of NIV therapy demographic, clinical and laboratory variables were collected. The variables specifically related to pneumonia were the presence of unilateral or bilateral involvement, involvement of one or more pulmonary lobes, and pleural effusion on chest radiography, and the presence of aetiologic pathogens in diagnostic samples. Worsening pulmonary infiltrate was considered when a chest radiography done in the first 24 h of ventilation therapy showed an increase in pulmonary involvement for at least one lobe compared with the previous radiography. Patients' degree of severity and organ failure were estimated with the Simplified Acute Physiology Score (SAPS)-II [22], the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE)-II [23] and Confusion, Elevated Blood Urea Nitrogen, Respiratory Rate and Blood Pressure plus Age  $\geq 65$  years (CURB65) score [24] calculated at admission, and the Sepsis-Related Organ Failure Assessment (SOFA) [25] score calculated daily. Septic shock [26] at admission was also noted. Acute respiratory failure was considered "de novo" in patients without previous cardiac or respiratory disease [19].

## Statistical analysis

Qualitative or categorical variables, expressed as number and percentages, were compared with the Ji2 or Fisher's exact tests. Continuous variables were expressed as mean  $\pm$  standard deviation (SD), and compared between groups using the Student t test for independent data, and with Pearson's correlation between two continuous variables. All the analyses were two-tailed, and p values  $< 0.05$  were considered significant.

The variables identified as predictors of NIV failure and hospital mortality on univariate analysis were included in a multivariate logistic regression with a conditional stepwise forward model ( $p_{in} < 0.10$ ,  $p_{out} < 0.05$ ) to correct for co-linearity. Adjusted odds ratios and 95% confidence intervals were computed for variables independently associated with NIV failure or hospital mortality. The predictive capacity for NIV failure or hospital mortality of quantitative variables were assessed with receiver-operating characteristic (ROC) curves; the area under the curve (AUC), optimal cut-off values, sensitivity, specificity and positive and negative likelihood ratio [27] were calculated. Data were processed with SPSS 16.0.

### 3.5 Results

#### Patients

During the study period 250 patients were admitted to the ICU with primary diagnosis of CAP; 50 (20%) received oxygen therapy, 16 (6%) were intubated at ICU admission, and 184 (74%) received NIV. Patients received NIV for  $44 \pm 33$  h (mean  $\pm$  SD) along  $2.8 \pm 1.9$  days. During NIV treatment the maximal inspiratory and expiratory positive airway pressure were  $19 \pm 3$  and  $9 \pm 1$  cmH<sub>2</sub>O, respectively.

Non-invasive ventilation was successful in 116 patients (63%). Among patients with NIV failure, 59 were intubated (32%), and the remaining 9 patients died without intubation after a do-not-intubate order. The main reason for intubation was worsening of respiratory insufficiency in 39 patients, uncontrolled shock in 17, and intolerance to NIV in 3 cases.

Patients with “de novo” ARF and previous cardiac or respiratory disease (Table 1)

Acute respiratory failure was considered “de novo” in 102 (55%) patients, whereas the remaining had history of cardiac or respiratory disease. Patients with previous cardiac or respiratory disease failed NIV less frequently than patients with “de novo” ARF. They were older and more frequently males. At admission they had higher PaCO<sub>2</sub> and bicarbonate, lower arterial pH and respiratory rate, and more frequently decreased consciousness.

Complications related with non-invasive ventilation

Sixty nine (38%) patients had at least one complication related with NIV. The most common complications were skin lesions, from erythema to skin ulceration (57, 31%), eye irritation (24, 13%), claustrophobia (15, 8%), and gastric distension (6, 3%). The duration of NIV was longer in those who presented skin lesions ( $69 \pm 38$  versus  $32 \pm 23$  h, respectively,  $p < 0.001$ ), without differences between the two groups. Serious complications were three cases of total intolerance, one of nosocomial pneumonia during NIV, one pneumothorax, one patient with vomiting and bronchial aspiration and two cases with mucus plugs detected on intubation.

Prediction of non-invasive ventilation failure (Table 2)

In both groups, patients with successful NIV treatment were less severe, assessed by less need for vasoactive drugs at onset of NIV, severity scores and acidosis, had less extensive

radiologic findings, less acute respiratory distress syndrome (ARDS) criteria, and lower respiratory and heart rate and better oxygenation after 1 h of NIV. In patients with “de novo” ARF, successful NIV was also associated with lower respiratory rate and better oxygenation at onset of NIV. In patients with previous cardiac or respiratory disease, successful NIV was also associated with lower heart rate at onset of NIV and higher arterial pH and better level of consciousness after 1 h of NIV. Age, sex and PaCO<sub>2</sub> were not related with NIV outcome in both groups. The ICU stay was shorter, and mortality lower in patients with successful treatment with NIV. Since the variables significantly associated with NIV outcome were essentially the same for patients with “de novo” ARF and previous cardiac or respiratory disease (Table 2), the multivariate analysis of predictors of NIV outcome was performed in the overall population. The variables independently associated with NIV failure were worsening of radiological infiltrate 24 h after admission, maximum SOFA score during NIV, and higher heart rate, lower PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio and lower bicarbonate after 1 h of NIV (Table 3). Except for heart rate, these variables were highly accurate in predicting NIV failure, as shown in this table.

#### Analyses of survival (Table 4)

Hospital survivors from both groups were younger, less severe, assessed by severity scores and acidosis, had failed NIV less frequently, and had lower respiratory rate after 1 h of NIV. In patients with “de novo” ARF, survival was also associated with less worsening of pulmonary infiltrate 24 h after the onset of NIV and better oxygenation. In patients with previous cardiac or respiratory disease, survival was also associated with bilateral radiologic involvement and ARDS criteria, and need for vasoactive drugs at onset of NIV. As for NIV outcome, sex and PaCO<sub>2</sub> were not related with survival in both groups.

In the overall population, the multivariate analysis identified maximum SOFA score during the ICU stay, NIV failure and older age as independent predictors of hospital mortality (Table 5). Maximum SOFA score and NIV failure were the most accurate variables in predicting NIV failure, as shown in this table.

#### Delayed intubation and hospital mortality

Among intubated patients with “de novo” ARF, the duration of NIV in hospital survivors was shorter than that of non-survivors ( $32 \pm 24$  versus  $78 \pm 65$  h,  $p = 0.014$ , Fig. 1 left panel), with an AUC of 0.70 for predicting hospital mortality. The duration of NIV before intubation that best predicted mortality was  $\geq 53$  h, with sensitivity of 69% and specificity of 83%. The SAPS-II,

CURB65 and SOFA scores at admission did not correlate with the duration of NIV in these patients, indicating that patients with longer time on NIV before intubation were not more severely ill at admission. Moreover, the need for vasoactive drugs at onset of NIV was associated with shorter duration of NIV before intubation ( $31 \pm 40$  versus  $65 \pm 52$  h, respectively,  $p = 0.030$ ), indicating that patients treated with vasoactive drugs who need intubation fail earlier than those without these drugs. After adjusting for these variables, increased duration of NIV before intubation in hours was significantly associated with decreased hospital survival (adjusted odds ratio 0.978, 95% confidence interval 0.962–0.995,  $p = 0.012$ ). By contrast, no relationship was found between duration of NIV before intubation and mortality in patients with previous cardiac or respiratory disease (Fig. 1, right panel).

### 3.6 Discussion

Patients with CAP and previous cardiac or respiratory disease responded better to NIV than those with “de novo” ARF, as expected from previous studies [10, 19]. Successful NIV treatment strongly predicted survival. We have also found a consistent association between delayed intubation and decreased survival in patients with “de novo” ARF.

The only randomised clinical trial that assessed the efficacy of NIV in patients with CAP and severe ARF showed that the benefits of NIV in terms of less need for intubation and better survival were restricted to patients with COPD and hypercapnic respiratory failure only [10]. More recently, NIV was effective in decreasing the rates of intubation and mortality in severely hypoxaemic patients with pneumonia, compared with high concentration oxygen therapy, with faster improvement of hypoxaemia and tachypnoea [13]. Although those results were promising, routine use of NIV in patients with CAP and without COPD is not clearly recommended by recent guidelines [1, 28].

Patients with CAP are among those with the highest rate of NIV failure, either in COPD patients [29] or those with hypoxaemic ARF [11, 12, 17]. The rate of NIV failure in patients with pneumonia is widely variable, being lower in controlled clinical trials (21–26%) [10, 13, 30] than observational studies (33–66%) [11, 12, 17, 18, 31], possibly due to selection criteria of patients. We found similar rates of NIV failure in our population.

The risk factors for NIV failure have been studied in mixed patients with hypoxaemic ARF [17, 32, 33]. In specific populations with severe CAP treated with helmet NIV, a 56% failure rate was reported [18]. Higher severity of patients, worse oxygenation, lower pH, and less improvement of blood gases after ventilatory support were related with NIV failure on univariate analysis. This study, however, was restricted to patients with “de novo” ARF, and did not consider variables other than general severity scores and ventilatory and respiratory parameters.

Studies on NIV often include pneumonia as a cause of “de novo” or hypoxaemic ARF only. However, the great proportion of previous cardiac or respiratory disease in our patients is not surprising, since large published series of hospitalised patients with CAP report high rates of chronic respiratory or cardiac co-morbidities [34, 35]. Hence, the outcome of NIV in patients with CAP from studies that have excluded COPD or hypercapnic patients [11, 12, 17, 18] should not be extrapolated to general CAP populations treated with NIV. Similarly to previous reports [17–19, 21, 33], severity scores at admission and worse respiratory and cardio-vascular



function were associated with NIV failure. Variables related with initial severity and worse clinical evolution in pneumonia, such as the need for vasoactive drugs, organ system dysfunction [28, 36], and extension and worsening of radiological infiltrates, were also associated with failure. These variables had not been assessed in previous reports.

Higher organ system failure during NIV treatment, including metabolic acidosis, and variables related with worse initial response to the empiric treatment and NIV support were independently associated with NIV failure on multivariate analysis. These results indicate that the optimal management of these patients seems not restricted to appropriate support with NIV but should also include general support measures and effective empiric treatment.

Concerns have been raised due to the high mortality rate of patients who fail NIV treatment, particularly in “de novo” ARF, and the possibility that unnecessary delay of intubation results in excess mortality [19, 32]. Particularly, an actual mortality of patients intubated after NIV failure higher than mortality predicted by severity scores has been reported [32]. However, these comparisons may be misleading, since severity scores often underestimate hospital mortality in ICU patients [37, 38]. To our knowledge, this is the first time a consistent association between delayed intubation and increased mortality in patients with CAP and “de novo” ARF has been shown. Longer duration of NIV before intubation was not related with severity of patients at admission. Moreover, patients with vasoactive drugs who needed intubation failed NIV earlier than those without. Therefore, this excess of mortality should be attributed to delayed intubation rather than a more severely ill selected population.

Several variables independently associated with NIV failure, such as higher SOFA score, worsening of radiologic infiltrate and low oxygenation after 1 h of NIV, were highly predictive of this event (Table 3). In patients with “de novo” ARF, we strongly advise careful management in order to avoid potential harm related to excessive delay in intubation when the response to NIV is not positive, particularly when they require vasoactive drugs, a condition particularly associated with NIV failure in patients with acute lung injury [32], as well as in those patients who do not achieve those PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> cut-offs after 1 h of NIV treatment, as previously described [17, 33]. By contrast, this recommendation cannot apply for patients with previous cardiac or respiratory disease. In the overall population, older age, NIV failure and higher organ system failure were independently associated with hospital mortality. Thus, further improvement of survival could be potentially achieved by combining adequate support against organ system dysfunction and optimal NIV management of these patients.

The present study has several limitations. First, the effectiveness of any treatment must be determined by a randomised controlled trial. In the absence of a control group, definitive conclusions cannot be drawn. Second, the study was conducted in a centre with major experience in the use of NIV, and therefore these results cannot be extrapolated to less trained and equipped hospitals.

In conclusion, successful treatment with NIV, which is strongly related with less organ system failure of patients and a good initial response to the antimicrobial treatment and NIV support, was strongly associated with better survival. In presence of predictors for NIV failure, avoiding delayed intubation of patients with “de novo” ARF is strongly advised in order to potentially minimise mortality.

### 3.7 Tables

**3.7.1 Table 1** Clinical and ventilatory characteristics of patients with “de novo” acute respiratory failure and with previous cardiac or respiratory disease

	“De novo” ARF (n = 102)	Previous CR disease <sup>a</sup> (n = 82)	p value
Age (years)	62 ± 18	72 ± 11	<0.001
Sex, male/female	60/42	63/19	0.015
NIV success, n (%)	55 (54%)	61 (74%)	0.007
SAPS-II	42 ± 14	46 ± 14	0.078
CURB65	2.5 ± 1.0	2.7 ± 0.9	0.097
Maximum SOFA score			
During NIV	7.0 ± 3.8	6.3 ± 3.2	0.16
During ICU stay	8.2 ± 4.9	7.0 ± 4.2	0.064
Vasoactive drugs at onset of NIV, n (%)	31 (30%)	19 (23%)	0.35
ARDS criteria, n (%)	35 (34%)	15 (18%)	0.024
Glasgow Coma Score ≤12, n (%)	8 (8%)	20 (24%)	0.004
Respiratory rate (breaths/min)	37 ± 7	34 ± 7	0.003
Heart rate (beats/min)	108 ± 20	105 ± 20	0.28
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ratio (mmHg)	127 ± 34	136 ± 37	0.084
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	42 ± 14	60 ± 22	<0.001
Arterial pH	7.37 ± 0.08	7.27 ± 0.12	<0.001
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mEq/L)	21.3 ± 2.8	30.1 ± 6.2	<0.001
ICU stay (days)	10 ± 12	7 ± 7	0.089
Hospital stay (days)	20 ± 16	20 ± 18	0.87
ICU mortality, n (%)	22 (22%)	12 (15%)	0.31
Hospital mortality, n (%)	28 (28%)	19 (23%)	0.63

Values are given as mean ± SD or n (%). ARF acute respiratory failure, CR cardiac or respiratory, NIV non invasive ventilation, SAPS Simplified Acute Physiology Score, CURB65 Confusion, Elevated Blood Urea Nitrogen, Respiratory Rate and Blood Pressure plus Age C65 years, SOFA Sepsis-Related Organ Failure Assessment, ICU intensive care unit.

<sup>a</sup> Among patients with previous cardiac or respiratory disease, 67 patients had COPD, associated with a chronic heart disease in 15 cases associated with COPD and 2 obesity associated hypoventilation.

**3.7.2 Table 2** Variables associated with successful and unsuccessful treatment with non-invasive ventilation in patients with “de novo” ARF and previous cardiac or respiratory disease

	“De novo” ARF			Previous cardiac or respiratory disease		
	NIV success (n = 55)	NIV failure (n = 47)	p value	NIV success (n = 61)	NIV failure (n = 21)	p value
SAPS-II	38 ± 11	47 ± 15	<0.001	42 ± 11	58 ± 16	<0.001
CURB65	2.3 ± 0.9	2.7 ± 1.1	0.077	2.5 ± 0.8	3.4 ± 0.9	<0.001
Maximum SOFA score during NIV	5.0 ± 2.5	9.3 ± 3.8	<0.001	5.1 ± 2.2	9.6 ± 3.6	<0.001
Radiologic findings, n (%)						
Bilateral involvement	10 (18%)	27 (57%)	<0.001	6 (10%)	9 (53%)	0.002
Worsening pulmonary infiltrate 24 h after onset of NIV	4 (10%)	37 (90%)	<0.001	12 (20%)	13 (52%)	<0.001
ARDS criteria, n (%)	10 (18%)	25 (71%)	<0.001	6 (10%)	9 (43%)	0.002
Vasoactive drugs at onset of NIV, n (%)	8 (26%)	23 (74%)	<0.001	6 (10%)	13 (62%)	<0.001
Glasgow Coma Score B12, n (%)						
After 1 h of NIV	1 (2%)	4 (9%)	0.18	6 (10%)	7 (33%)	0.018
Respiratory rate (breaths/min)						
At onset of NIV	35 ± 6	39 ± 9	0.013	33 ± 7	35 ± 8	0.31
After 1 h of NIV	30 ± 5	37 ± 9	<0.001	29 ± 3	32 ± 6	0.018
Heart rate (beats/min)						
At onset of NIV	106 ± 22	110 ± 17	0.36	101 ± 19	116 ± 18	0.002
After 1 h of NIV	101 ± 19	110 ± 18	0.029	98 ± 17	116 ± 20	<0.001
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ratio (mmHg)						
At onset of NIV	135 ± 30	116 ± 35	0.004	139 ± 31	127 ± 50	0.21
After 1 h of NIV	178 ± 32	139 ± 39	<0.001	181 ± 35	158 ± 57	0.028
Arterial pH						
At onset of NIV	7.38 ± 0.08	7.36 ± 0.11	0.44	7.28 ± 0.12	7.24 ± 0.12	0.19
After 1 h of NIV	7.37 ± 0.05	7.36 ± 0.10	0.32	7.31 ± 0.08	7.25 ± 0.11	0.005
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mEq/L)						
At onset of NIV	22.2 ± 2.3	20.2 ± 3.0	0.001	31.0 ± 3.4	27.4 ± 5.8	0.012
After 1 h of NIV	22.3 ± 2.8	19.3 ± 3.7	<0.001	32.0 ± 3.8	25.1 ± 8.6	0.002
ICU stay (days)	6 ± 4	15 ± 16	0.001	5 ± 3	13 ± 13	0.010
Hospital stay (days)	19 ± 14	21 ± 18	0.51	18 ± 14	24 ± 26	0.32
Among survivors	19 ± 14	26 ± 10	0.055	18 ± 14	28 ± 27	0.099
ICU mortality, n (%)	0 (0%)	34 (50%)	<0.001	0 (0%)	12 (57%)	<0.001
Hospital mortality, n (%)	5 (9%)	23 (49%)	<0.001	5 (8%)	14 (67%)	<0.001
Among intubated patients, n (%) <sup>a</sup>	–	16 (40%)	–	–	12 (63%)	–

Values are given as mean ± SD or n (%) ARF acute respiratory failure, NIV non-invasive ventilation, SAPS Simplified Acute Physiology Score, CURB65 Confusion, Elevated Blood Urea Nitrogen, Respiratory Rate and Blood Pressure plus Age >65 years, SOFA Sepsis-Related Organ Failure Assessment, ICU intensive care unit, ARDS acute respiratory distress syndrome <sup>a</sup> The remaining nine patients died without intubation after a do- not-intubate order

**3.7.3 Table 3** Multivariate analysis of variables independently associated with non-invasive ventilation failure in the overall population

	Adj. OR	95% CI	p value	AUC	Optimal cut-off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Likelihood ratio	
								Positive	Negative
Maximum SOFA during NIV	1.442	1.187–1.753	<0.001	0.86	≥7	81	80	4.08	0.24
Worsening X-ray infiltrate 24 h after onset of NIV	84.23	16.74–423.8	<0.001	–	–	77	86	5.58	0.27
Heart rate 1 h after NIV onset, min <sup>-1</sup>	1.064	1.029–1.100	0.002	0.68	≥104	63	67	1.93	0.55
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ratio 1 h after NIV onset, mmHg	0.980	0.965–0.996	0.012	0.78	≤ 144	53	91	5.58	0.52
HCO <sub>3</sub> 1 h after NIV onset, mEq/L	0.802	0.711–0.905	<0.001	0.77	< 23	67	68	2.72	0.48

Adj. OR adjusted odds ratio, CI confidence interval, SOFA Sepsis-Related Organ Failure Assessment, AUC area under the ROC curve

**3.7.4. Table 4** Variables associated with hospital mortality in patients with “de novo” ARF and previous cardiac or respiratory disease

	“De novo” ARF			Previous cardiac or respiratory disease		
	Alive (n = 74)	Dead (n = 28)	p value	Alive (n = 63)	Dead (n = 19)	p value
Age (years)	58 ± 19	73 ± 11	<0.001	71 ± 11	76 ± 7	0.024
SAPS-II	39 ± 12	50 ± 15	<0.001	43 ± 12	57 ± 17	<0.001
CURB65	2.2 ± 0.9	3.1 ± 1.1	<0.001	2.5 ± 0.8	3.5 ± 0.9	<0.001
Maximum SOFA score during ICU stay	6.3 ± 3.2	13.3 ± 4.9	<0.001	5.5 ± 2.3	11.9 ± 5.3	<0.001
NIV failure, n (%)	24 (32%)	23 (82%)	<0.001	7 (11%)	14 (74%)	<0.001
Radiologic findings, n (%)						
Bilateral involvement	24 (32%)	13 (46%)	0.28	8 (13%)	7 (37%)	0.037
Worsening pulmonary infiltrate 24 h after onset of NIV	23 (31%)	18 (44%)	0.003	17 (27%)	8 (47%)	0.20
ARDS criteria, n (%)	22 (30%)	13 (46%)	0.18	8 (13%)	7 (37%)	0.037
Vasoactive drugs at onset of NIV, n (%)	20 (27%)	11 (39%)	0.34	8 (13%)	11 (58%)	<0.001
Glasgow Coma Score B12: n (%)						
At onset of NIV	3 (4%)	5 (18%)	0.034	13 (21%)	7 (37%)	0.22
After 1 h of NIV	2 (3%)	3 (11%)	0.13	8 (13%)	5 (26%)	0.17
Respiratory rate, breaths/min after 1 h of NIV	31 ± 7	33 ± 5	0.026	29 ± 3	32 ± 5	0.054
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)						
At onset of NIV	132 ± 33	112 ± 32	0.006	134 ± 30	143 ± 54	0.49
After 1 h of NIV	167 ± 41	144 ± 35	0.011	175 ± 33	176 ± 66	0.95
Arterial pH						
At onset of NIV	7.38 ± 0.09	7.34 ± 0.12	0.080	7.28 ± 0.11	7.24 ± 0.13	0.32
After 1 h of NIV	7.38 ± 0.06	7.34 ± 0.10	0.11	7.30 ± 0.09	7.28 ± 0.10	0.27
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mEq/L)						
At onset of NIV	22 ± 3	20 ± 3	0.053	31 ± 3	28 ± 6	0.058
After 1 h of NIV	22 ± 3	19 ± 4	0.003	32 ± 4	25 ± 9	0.002

Values are given as mean ± SD or n (%). Variables with p < 0.10 are shown in this table NIV non-invasive ventilation, SAPS Simplified Acute Physiology Score, APACHE Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, CURB65 Confusion, Elevated Blood Urea Nitrogen, Respiratory Rate and Blood Pressure plus Age > 65 years, SOFA Sepsis-Related Organ Failure Assessment, ICU intensive care unit, ARDS acute respiratory distress syndrome

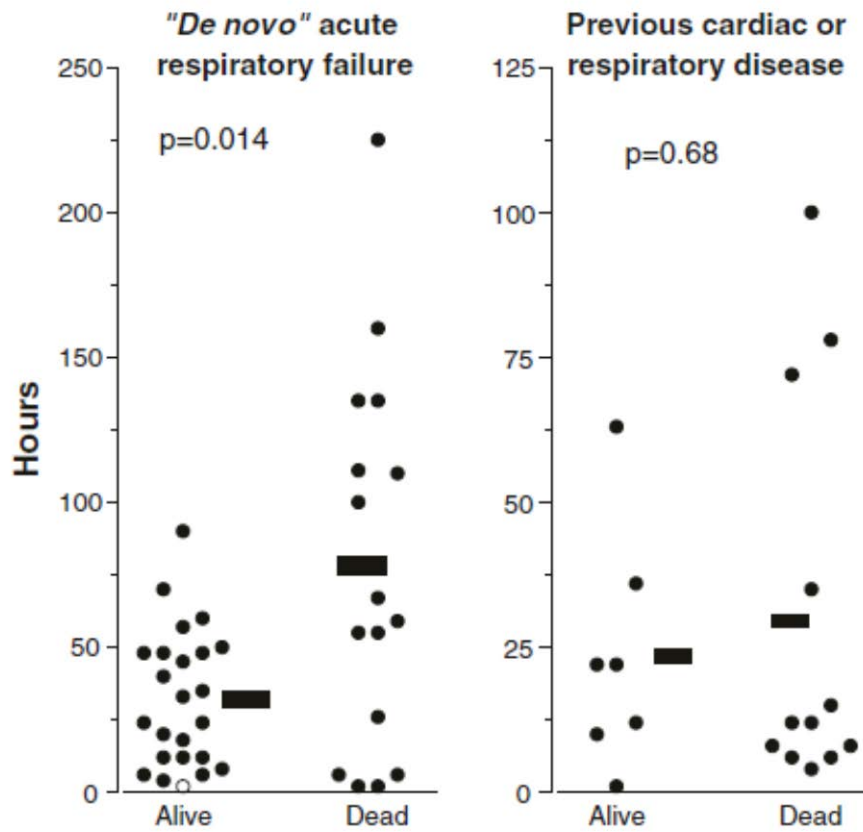
**3.7.5 Table 5** Multivariate analysis of variables independently associated with hospital mortality in the overall population

	Adj. OR	95% CI	p value	AUC	Optimal cut-off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Likelihood ratio	
								Positive	Positive
Maximum SOFA during ICU stay	1.342	1.158–1.556	<0.001	0.86	≥12	68	95	13.3	0.34
NIV failure	6.78	1.65–27.95	0.008	–	–	79	77	3.48	0.27
Older age (years)	1.118	1.056–1.185	<0.001	0.68	≥72	72	57	1.68	0.49

Adj. OR adjusted odds ratio, CI confidence interval, SOFA Sepsis-Related Organ Failure Assessment, AUC area under the ROC curve, NIV non-invasive ventilation

## 1.8 Figures

**3.8.1 Fig. 1** Duration of non-invasive ventilation in patients who needed intubation and survived or died in the hospital. Left panel patients with “de novo” acute respiratory failure. Right panel patients with previous cardiac or respiratory disease. Horizontal bars represent mean values of survivors and non-survivors for intubated patients from each group





### 3.9 Reference List

1. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Niederman MS, Torres A, Whitney CG (2007) Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 44(Suppl 2):S27–S72
2. Restrepo MI, Anzueto A (2009) Severe community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 23:503–520
3. Oosterheert JJ, Bonten MJ, Hak E, Schneider MM, Hoepelman AI (2003) Severe community-acquired pneumonia: what's in a name? *Curr Opin Infect Dis* 16:153–159
4. Pierson DJ (2002) Indications for mechanical ventilation in adults with acute respiratory failure. *Respir Care* 47:249–262
5. Chastre J, Fagon JY (2002) Ventilator associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 165:867–903
6. Pinhu L, Whitehead T, Evans T, Griffiths M (2003) Ventilator- associated lung injury. *Lancet* 361:332–340
7. Mehta S, Hill NS (2001) Noninvasive ventilation (State of the Art). *Am J Respir Crit Care Med* 163:540–577
8. (2001) International consensus conferences in intensive care medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 163:283–291
9. Nava S, Hill N (2009) Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet* 374:250–259
10. Confalonieri M, Potena A, Carbone G, Della Porta R, Tolley E, Meduri G (1999) Acute respiratory failure in patients with severe community- acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 160:1585–1591
11. Jolliet P, Abajo B, Pasquina P, Chevrolet JC (2001) Non-invasive pressure support ventilation in severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 27:812–821
12. Domenighetti G, Gayer R, Gentilini R (2002) Noninvasive pressure support ventilation in non-COPD patients with acute cardiogenic pulmonary edema and severe community-acquired pneumonia: acute effects and outcome. *Intensive Care Med* 28:1226–1232

13. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, Gonzalez G, Alarcon A, Torres A (2003) Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 168:1438–1444
14. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS (2003) Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 326:185–189
15. Weng CL, Zhao YT, Liu QH, Fu CJ, Sun F, Ma YL, Chen YW, He QY (2010) Meta-analysis: noninvasive ventilation in acute cardiogénico pulmonary edema. *Ann Intern Med* 152:590–600
16. Rodriguez ML, Carrillo AA, Melgarejo MA, Renedo VA, Parraga RM, Jara PP, Millan MJ, Gonzalez DG (2005) Predictive factors related to success of non invasive ventilation and mortality in the treatment of acute cardiogénico pulmonary edema. *Med Clin (Barc)* 124:126–131
17. Antonelli M, Conti G, Moro ML, Esquinas A, Gonzalez-Diaz G, Confalonieri M, Pelaia P, Principi T, Gregoretto C, Beltrame F, Pennisi MA, Arcangeli A, Proietti R, Passariello M, Meduri GU (2001) Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multicenter study. *Intensive Care Med* 27:1718–1728
18. Carron M, Freo U, Zorzi M, Ori C (2010) Predictors of failure of noninvasive ventilation in patients with severe community-acquired pneumonia. *J Crit Care* 25:514–540
19. Demoule A, Girou E, Richard JC, Taille S, Brochard L (2006) Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation. *Intensive Care Med* 32:1756–1765
20. Schettino G, Altobelli N, Kacmarek RM (2008) Noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure outside clinical trials: experience at the Massachusetts General Hospital. *Crit Care Med* 36:441–447
21. Gonzalez Diaz G, Carrillo Alcaraz A, Pardo Talavera JC, Jara Perez P, Esquinas Rodriguez A, Garcia Cordoba F, Hill NS (2005) Noninvasive positive- pressure ventilation to treat hypercapnic coma secondary to respiratory failure. *Chest* 127:952–960
22. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F (1993) A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 270:2957–2963
23. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE (1985) APACHE II a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13:818–829

24. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, Lewis SA, Macfarlane JT (2003) Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 58:377–382
25. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG (1996) The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis- Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 22:707–710
26. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea- Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM (2004) Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32:858–873
27. Fischer JE, Bachmann LM, Jaeschke R (2003) A readers' guide to the interpretation of diagnostic test properties: clinical example of sepsis. *Intensive Care Med* 29:1043–1051
28. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le JI, Macfarlane JT, Read RC, Roberts HJ, Levy ML, Wani M, Woodhead MA (2009) BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* 64 (Suppl 3):iii1–iii55
29. Ambrosino N, Foglio K, Rubini F, Clini E, Nava S, Vitacca M (1995) Non- invasive mechanical ventilation in acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease: correlates for success. *Thorax* 50:755–757
30. Antonelli M, Conti G, Rocco M, Bui M, Deblasi RA, Vivino G, Gasparetto A, Meduri GU (1998) A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 339:429–435
31. Cheung MT, Yam LY, Lau CW, Ching CK, Lee CH (2000) Use of non- invasive positive-pressure ventilation for acute respiratory failure: prospective study. *Hong Kong Med J* 6:361–367
32. Rana S, Jenad H, Gay PC, Buck CF, Hubmayr RD, Gajic O (2006) Failure of non-invasive ventilation in patients with acute lung injury: observational cohort study. *Crit Care* 10:R7
33. Antonelli M, Conti G, Esquinas A, Montini L, Maggiore SM, Bello G, Rocco M, Maviglia R, Pennisi MA, Gonzalez-Diaz G, Meduri GU (2007) 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* 35:18–25
34. Liapikou A, Ferrer M, Polverino E, Balasso V, Esperatti M, Piner R, Mensa J, Luque N, Ewig S, Menendez R, Niederman MS, Torres A (2009) Severe community-acquired

pneumonia: Validation of the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Guidelines to Predict an Intensive Care Unit Admission. *Clin Infect Dis* 48:377–385

35. Aliberti S, Amir A, Peyrani P, Mirsaeidi M, Allen M, Moffett BK, Myers J, Shaib F, Cirino M, Bordon J, Blasi F, Ramirez JA (2008) Incidence, etiology, timing, and risk factors for clinical failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 134:955–962

36. Lisboa T, Blot S, Waterer GW, Canalis E, de MD, Rodriguez A, Rello J (2009) Radiologic progression of pulmonary infiltrates predicts a worse prognosis in severe community-acquired pneumonia than bacteremia. *Chest* 135:165–172

37. Goldhill DR, Sumner A (1998) Outcome of intensive care patients in a group of British intensive care units. *Crit Care Med* 26:1337–1345

38. Goldhill DR, Withington PS (1996) The effect of casemix adjustment on mortality as predicted by APACHE II. *Intensive Care Med* 22:415-419

#### 4.1 Title page

## **Noninvasive Ventilation in Acute Hypercapnic Respiratory Failure Caused by Obesity Hypoventilation Syndrome and Chronic Obstructive Pulmonary Disease**

Andres Carrillo<sup>1</sup>, Miquel Ferrer<sup>2,3</sup>, Gumersindo Gonzalez-Diaz<sup>1</sup>, Antonia Lopez-Martinez<sup>1</sup>, Noemi Llamas<sup>1</sup>, Maravillas Alcazar<sup>1</sup>, Lucia Capilla<sup>1</sup>, and Antoni Torres<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Intensive Care Unit, Hospital JM Morales Meseguer, Murcia, Spain; <sup>2</sup>UVIIR, Servei de Pneumologia, Institut del Tòrax, Hospital Clinic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; and <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomedica En Red-Enfermedades Respiratorias (CibeRes, CB06/06/0028), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

Correspondence and requests for reprints should be addressed to Miquel Ferrer, M.D., UVIIR, Servei de Pneumologia, Hospital Clínic, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain. E-mail: miferrer@clinic.ub.es

Supported by CibeRes (CB06/06/0028)-ISCIII, 2009 SGR 911, and IDIBAPS.

## 4.2 Abstract

**Rationale:** Noninvasive ventilation (NIV) is widely used in episodes of acute hypercapnic respiratory failure (AHRF) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). However, there is no evidence on the efficacy of NIV during similar episodes in obesity hypoventilation syndrome (OHS).

**Objectives:** To compare the efficacy of NIV in episodes of AHRF caused by OHS and COPD.

**Methods:** We prospectively assessed 716 consecutive patients (173 with OHS and 543 with COPD) with AHRF (arterial pH <7.35 and PaCO<sub>2</sub> > 45 mm Hg) treated with a similar protocol of NIV. We defined successful NIV as avoidance of intubation and intensive care unit survival at least 24 hours in the ward. Hospital survivors were followed for 1 year to assess hospital readmission and survival. **Measurements and Main Results:** Both groups had similar (mean ± SD) baseline respiratory acidosis (arterial pH, 7.22 ± 0.08; PaCO<sub>2</sub>, 86 ± 21 mm Hg). Patients with OHS were older (74 ± 11 vs. 71 ± 10 yr; P < 0.001); were more frequently female (134, 77% vs. 66, 12%; P < 0.001); had less late NIV failure (12, 7% vs. 67, 13%; P = 0.037); had lower hospital mortality (10, 6% vs. 96, 18%; P < 0.001); and had higher 1-year survival (odds ratio, 1.83; 95% confidence interval, 1.24–2.69; P = 0.002). However, survival adjusted for confounders (adjusted odds ratio, 1.41; 95% confidence interval, 0.70–2.83; P = 0.34), NIV failure (11, 6% vs. 59, 11%; P = 0.11), length of stay, and hospital readmission were similar in both groups. Among patients with COPD, obesity was associated with less late NIV failure and hospital readmission.

**Conclusions:** Patients with OHS can be treated with NIV during an episode of AHRF with similar efficacy and better outcomes than patients with COPD.

**Keywords:** noninvasive ventilation; BiPAP; acute hypercapnic respiratory failure; obesity hypoventilation syndrome; chronic obstructive pulmonary disease

### 4.3 Introduction

Excess weight and obesity are becoming a global epidemic that affects millions of people in developed and developing countries and in all age-groups (1, 2). Obese subjects have multiple complications derived from excess weight, particularly affecting the cardiovascular, endocrine, and respiratory systems (3). The prevalence of obesity (body mass index [BMI]  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) ranges between 9% and 26% in patients admitted to intensive care units (ICU), whereas that of morbid obesity (BMI  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ ) ranges between 1.4% and 7% (4, 5).

Respiratory involvement of the obese patient is complex (6) and involves pulmonary abnormalities (decreased lung volumes, increased respiratory resistance, and decreased chest wall compliance); impairment of central respiratory control; and frequent sleep-related breathing disorders. Although obesity is frequent in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma, and sleep apnea–hypopnea syndrome (SAHS), a minority of obese subjects develop obesity hypoventilation syndrome (OHS). Although not well known, the prevalence of OHS increases as the prevalence of obesity increases (7, 8), with an estimated prevalence of 0.3–0.4% in the general population, 10–20% in patients with sleep-related breathing disorders, and nearly 50% among hospitalized patients with BMI greater than  $50 \text{ kg/m}^2$ .

Patients with OHS often present exacerbations of their respiratory symptoms that, like COPD, require hospitalization because of acute hypercapnic respiratory failure (AHRF) that may require ventilatory support. There is extensive evidence on the efficacy of noninvasive ventilation (NIV) in patients with severe COPD exacerbations and AHRF with respiratory acidosis (9, 10). However, there are no well-designed randomized controlled trials that have assessed the efficacy of NIV in patients with OHS during similar episodes of exacerbation. The information on this topic is restricted to case series, often retrospective, with limited numbers of patients (11–13). Nevertheless, NIV is frequently used in patients with OHS, particularly during stable clinical condition (14, 15) but also during episodes of AHRF (16), with acceptable rates of success.

We hypothesized that patients with OHS and AHRF would respond to NIV with similar efficacy to those with COPD. Therefore, we compared the characteristics and outcomes of patients with COPD and OHS who were admitted because of AHRF with respiratory acidosis and were treated with NIV in the ICU.

## 4.4 METHODS

### Patients

We prospectively followed all consecutive patients with severe AHRF and respiratory acidosis caused by exacerbation of COPD and OHS receiving NIV treatment in an 18-bed ICU of Hospital Morales Meseguer, a general university hospital in Murcia, Spain, from January 1997 to December 2010. The study was approved by the hospital ethics committee. Inclusion criteria were AHRF defined as the presence of arterial pH less than 7.35 and PaCO<sub>2</sub> greater than 45 mm Hg after the initial treatment of the exacerbation, and the diagnosis of OHS or COPD. We defined OHS as the presence of obesity (BMI. 30 kg/m<sup>2</sup>); the absence of other causes of hypoventilation, such as lung, neuromuscular, or chest-wall diseases; and hypercapnia (PaCO<sub>2</sub> 45 mm Hg) in arterial blood gases before admission during stable condition (17). In the absence of this, we required the presence of hypercapnia in arterial blood gases before hospital discharge when patients had stabilized. We defined COPD according to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease strategy (18). When patients had stabilized in wards, a forced spirometry was tried before hospital discharge. In the other cases, we recorded the most recent forced spirometry values before admission to hospital. We excluded other causes of acute respiratory failure, such as pneumonia, pneumothorax, or acute pulmonary edema, and other previously published criteria (19, 20). Patients with COPD received nebulized bronchodilators and systemic corticosteroids. Patients with OHS received bronchodilators if they presented wheezing on physical examination. Both groups of patients received antibiotics if bacterial bronchial infection was suspected and diuretics in the event of peripheral edema.

### NIV Protocol

The indication for NIV was established by the attending physicians. Patients were continuously monitored with electrocardiogram, pulse oximetry, invasive or noninvasive blood pressure, and respiratory rate. The criteria used for implementing NIV were moderate-to-severe dyspnea accompanied by a respiratory rate of 25 breaths/min or higher, or signs of increased breathing effort, such as active contraction of the accessory respiratory muscles; and severe AHRF and respiratory acidosis as defined previously.

NIV was applied with specific NIV ventilators (BiPAP ST-D and VISION Ventilator; Respironics, Inc., Murrysville, PA) using the bilevel positive airway pressure mode as previously described (19–21). Face masks were used as first choice, but nasal masks were optionally used if patients did not tolerate a face mask. The initial inspiratory positive airway pressure was set at



12 cm H<sub>2</sub>O and the level was raised by 2–3 cm H<sub>2</sub>O as tolerated, but did not exceed 25 cm H<sub>2</sub>O. The initial expiratory positive airway pressure was set at 5 cm H<sub>2</sub>O, and the level was raised by 1–2 cm H<sub>2</sub>O if needed to improve hypoxemia or comfort. The FIO<sub>2</sub> was set to achieve oxygen saturation as measured by pulse oximetry higher than 92% or PaO<sub>2</sub> higher than 65 mm Hg. The protocol was applied similarly in both groups. Arterial blood gas samples were obtained from each patient before connection to the ventilator and after 1 hour of NIV. Samples were subsequently obtained as clinically indicated.

#### Effectiveness of the Technique

NIV was considered successful if a patient avoided endotracheal intubation with recovery of consciousness, was discharged from the ICU, and remained alive and conscious for at least 24 hours after being transferred to the ward. Failure of NIV therapy occurred when a patient experienced worsening of gas exchange or respiratory distress despite optimal NIV support leading to intubation or death. Late NIV failure was defined as a new episode of AHRF with respiratory acidosis at least 48 hours after initial stabilization (22). If NIV failed, patients who had not declined intubation underwent this procedure according to previously published criteria (19–21).

#### Data Collection

At the start of NIV therapy, demographic, clinical, and laboratory variables were collected. We calculated the BMI in all patients. Patients' weight was measured with a previously calibrated bed-scale, and height was assessed with a tape measure in the supine position (23). If patients survived the acute phase, height was confirmed in the upright position. Patients' degree of severity and organ failure were estimated using the Simplified Acute Physiology Score II (24) and the Sepsis-related Organ Failure Assessment (25) score, calculated daily. Prognostic comorbidity was calculated using the Charlson comorbidity index (26). Patients discharged alive from hospital were followed for 1 year with telephone contact and assessment of new hospital admissions, to assess whether they were alive or not, and whether they had been readmitted to the hospital.

#### Statistical Analysis

Qualitative or categorical variables, expressed as number and percentages, were compared using the chi-square test or Fisher exact test. Continuous variables were expressed as mean SD, and compared between groups using the t test for independent data and for paired data for variables measured before and after instatement of NIV. The Kaplan-Meier estimate-of-survival curve was used to determine the cumulative 1-year probability of hospital readmission and survival; survival curves between the two groups were compared using the log-rank test. One-

year survival of both groups was adjusted for other variables potentially related to survival, such as domiciliary continuous positive airway pressure (CPAP) or NIV, long-term oxygen therapy, tobacco consumption, age, underlying heart disease, and the presence of SAHS, serum lipids levels, and statin therapy, using Cox proportional hazard regression analysis. The analyses were two-tailed and P values of less than 0.05 were considered significant. Data were processed using SPSS 18.0 (IBM, Armonk, NY).

## 4.5 RESULTS

### Patients

During the study period 3,075 patients with respiratory failure that required NIV were admitted to this ICU; of these patients, 173 (6%) and 543 (18%) were diagnosed with OHS and COPD exacerbation, respectively. Of the 543 patients with COPD, 184 (34%) had concomitant obesity. The characteristics of patients on admission are summarized in Table 1. Patients with OHS were older, were more frequently female, had higher BMI, and more frequently had concomitant SAHS. Patients with COPD were more frequently active smokers. The forced spirometry values were different and showed an obstructive pattern in patients with COPD and a nonobstructive pattern in those with OHS. The remaining characteristics were similar between groups.

### Physiologic Parameters

Respiratory, hemodynamic, and neurologic parameters before onset and after 1 hour of treatment with NIV are shown in Table 2. On average, patients had severe hypercapnia and respiratory acidosis at baseline, with decreased oxygenation, increased respiratory and heart rate, and abnormal mental status. Except for serum bicarbonate levels, all these physiologic variables improved after 1 hour of NIV, with no significant differences between both groups in any variable, except for respiratory rate after 1 hour of NIV and serum bicarbonate.

### Ventilatory Characteristics and Complications Related to NIV

The type of ventilator, the ventilatory conditions, except for a slightly higher mean level of maximal expiratory positive airway pressure in patients with COPD, the duration of NIV, and the rate of complications were similar in both groups (Table 3).

### Outcome and Follow-up of Patients

Patients with OHS had lower rates of late NIV failure, readmission to the ICU, and ICU and hospital mortality, and lower PaCO<sub>2</sub> on discharge from hospital than patients with COPD; no significant differences were found in the rate of NIV failure (Table 4). However, the rate and timing of endotracheal intubation, the amount of organ system failure during the ICU stay, and the length of stay were similar in both groups. Of the 610 patients discharged alive from the hospital, we were unable to assess the status of 10 patients (six with COPD and four with OHS) after 1 year. In the remaining patients, domiciliary nocturnal nasal CPAP was more frequently used in patients with OHS, whereas use of domiciliary NIV was similar in both groups. Readmission of patients to the hospital during the follow-up period was similar in both groups (Figure 1), whereas 1-year survival was significantly higher for patients with OHS (odds ratio [OR], 1.83; 95% confidence interval [CI], 1.24–2.69; P = 0.002) (Figure 2). However, after adjusting for confounding variables, survival of patients with OHS did not remain significantly

better (adjusted OR, 1.41; 95% CI, 0.70–2.83;  $P = 0.34$ ). In patients with OHS, readmission at 1 year was significantly higher for those treated with domiciliary CPAP or NIV (1.70; 95% CI, 1.09–2.65;  $P = 0.019$ ). However, after adjusting for confounding variables, readmission at 1 year did not remain significantly higher for those treated with domiciliary CPAP or NIV (adjusted OR, 1.31; 95% CI, 0.71–2.41;  $P = 0.39$ ).

#### Comparison of Patients with COPD with and without Obesity

The prevalence of SAHS was higher, and the rate of late NIV failure lower, in patients with COPD and obesity, with less hospital readmission after 1 year, compared with those without obesity; no significant differences were found in the remaining outcome variables (Table 5 and Figure 3). Domiciliary nocturnal nasal CPAP and NIV were more frequently used in obese patients from this group.

## 4.6 DISCUSSION

Using a similar protocol to that used in patients with severe COPD exacerbation, NIV was highly effective in patients with OHS. Despite their older age and similar severity of respiratory acidosis at baseline, patients with OHS had better outcomes, particularly survival, than those with COPD.

Several reports have shown that OHS is the second most frequent indication, after COPD, for NIV treatment among hospitalized patients with AHRF (27–29). In our hospital, 6% of patients treated with NIV had OHS, surpassed only by COPD among those with chronic respiratory disorders. By contrast, a large descriptive series of hospitalized patients treated with NIV at the Massachusetts General Hospital did not report patients with OHS (30). The forecast increase in the incidence of obesity may lead to an increase in OHS in the coming years, with increased hospital admission required for these patients. Despite the severity of respiratory acidosis on admission, NIV was highly effective in both groups of patients. The efficacy of NIV in patients with COPD exacerbations is highly variable, with reported failure rates of between 7% and 50% (31). Most published series on patients with COPD treated with NIV have less severe respiratory acidosis than our patients (32, 33). Nevertheless, the observed 11% failure rate in patients with COPD in this study is among the lowest when compared with these published series. Similarly, the efficacy of NIV in patients with OHS from our study tended to be even better, with a 7% failure rate. Some observational studies suggest that NIV can ameliorate alveolar hypoventilation and avoid intubation in this situation. In series of patients with OHS treated with NIV for an episode of AHRF, the failure rates for NIV ranged from 0–40% (11, 13, 34). Other series of patients with chronic respiratory disorders that include patients with OHS reported similar failure rates of NIV (35, 36). However, hypercapnia and respiratory acidosis reported in these studies was substantially milder than in our study. This highlights the efficacy of NIV in these episodes of AHRF in OHS, despite the absence of controlled clinical trials in this population. Although patients with OHS were older than those with COPD and the severity scores and the level of respiratory acidosis at baseline were similar in both groups, patients with OHS showed better survival than patients with COPD. A possible contributor to this different survival rate may be the lower rate of late NIV failure and subsequent readmission to the ICU in patients with OHS, because late NIV failure is associated with a very poor in-hospital prognosis in patients with COPD exacerbation (22). However, the survival of both groups adjusted for confounders was similar, likely because of the better preservation of lung function and the more frequent use of domiciliary positive pressure therapy in patients with OHS.

The poor long-term outcome of patients with COPD who have survived an episode of AHRF and required NIV has been reported, with mortality rates at 1 year approximately 50% (37, 38), clearly higher than the 31% observed in patients with COPD in our study. Conversely, the short- and long-term outcome of patients with OHS treated with NIV is consistently better in published series (11, 34). These two series observed lower mortality rates than in the patients with OHS in our study, possibly because they studied younger patients with milder respiratory acidosis and, in one study, without the need for ICU admission (34). The different pathophysiology of COPD and OHS, with marked inflammatory activity in patients with advanced COPD (39), may explain the different long-term outcomes between both types of patients. An exception to this good outcome of patients with OHS was recently reported in patients with “malignant” OHS (13). In this study, patients were extremely obese, with a mean BMI of 48 kg/m<sup>2</sup>, with a very high frequency of diabetes, metabolic syndrome, and cardiac and hepatic comorbidities. Readmission to hospital is very frequent in patients with COPD who survive an episode of AHRF treated with NIV, ranging between 56% and 80% at 1 year (37, 38); this is moderately higher than the 50% observed in our study. In contrast, no data on hospital readmission of patients with OHS after episodes of AHRF requiring NIV are available. Domiciliary NIV seems to improve gas exchange, daytime sleepiness, quality of life, and the number of hospitalizations in patients with OHS (7), particularly in those compliant with positive respiratory pressure therapy (6). Because only 55% of patients with OHS discharged alive received domiciliary positive pressure therapy, increasing this rate of domiciliary NIV or CPAP would probably reduce the long-term readmission of these patients. Interestingly, obesity in patients with COPD was associated with less late NIV failure and hospital readmission at 1 year. The higher proportion of obese patients with COPD who had concomitant SAHS, the so-called “overlap syndrome,” and who received domiciliary nocturnal NIV or CPAP may partly explain the association of obesity in COPD with fewer hospital readmissions observed in our patients, because these patients respond positively to long-term CPAP or NIV with a reduction in acute exacerbations and mortality (40). This study has several strengths. First, to our knowledge, there are no larger series in the literature of patients with OHS and COPD who were treated with NIV for AHRF, collected prospectively and consecutively. Second, our patients had very severe respiratory acidosis at baseline and, therefore, the indication for NIV is clear. Third, we systematically followed patients for 1 year after discharge from hospital to assess hospital readmission and survival. This study has also several limitations. First, the effectiveness of any treatment must be determined by a randomized controlled trial. In the absence of a control group, definitive conclusions cannot be drawn because of the physiologic

differences between both groups. Second, the study was conducted in a hospital with considerable experience in the use of NIV and in the setting of an ICU and, hence, these results cannot be extrapolated to less trained and equipped units. In conclusion, patients with OHS can be treated with NIV using a similar protocol to that used in patients with COPD during an episode of AHRF, with high efficacy in both groups of patients. Despite older age, survival was better for patients with OHS.

## 4.7 Tables

4.6.1 Table 1. Patient characteristics on admission\*

	COPD (n = 543)	OHS (n = 173)	P Value
Age, yr	71 ± 10	74 ± 11	0.001
Sex, M/F	477/66	39/134	<0,001
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	30 ± 4	42 ± 6	<0,001
Range	(20–46)	(34–57)	
SAPS II	42 ± 11	40 ± 11	0.089
Origin, n (%)			0.85
Emergency room	361 (67)	113 (65)	
Wards	182 (33)	60 (35)	
Active smokers, n (%)	145 (27)	13 (8)	<0,001
Do-not-intubate orders, n (%)	161 (30)	48 (28)	0.70
FEV <sub>1</sub>			
Milliliters	892 ± 233	2,051 ± 433	<0,001
% pred.	29 ± 7	68 ± 9	<0,001
FVC			
Milliliters	2,431 ± 395	2,535 ± 577	0.13
% pred.	57 ± 6	75 ± 10	0.004
FEV <sub>1</sub> /FVC, % pred.	37 ± 9	81 ± 5	<0,001
Charlson index	3 ± 1.6	2.9 ± 1.3	0.70
Cardiac function <sup>†</sup>			
Right ventricle dilation, n (%)	42 (21)	16 (23)	0.80
Left ventricle diastolic dysfunction, n (%)	49 (24)	19 (28)	0.70
Left ventricle ejection fraction, %	52 ± 11	50 ± 12	0.24
Chronic heart disease, n (%)	106 (20)	32 (19)	0.85
Diabetes mellitus, n (%)	175 (32)	69 (40)	0.079
SAHS, n (%) <sup>‡</sup>	150 (28)	143 (83)	<0,001
Apnea–hypopnea index, h <sup>-1</sup>	24 ± 13	30 ± 14	<0,001
CT-90, %	26 ± 16	34 ± 19	<0,001
Previous domiciliary oxygen, n (%)	251 (46)	68 (39)	0.13
Previous domiciliary NIV, n (%)	61 (11)	16 (9)	0.43
Previous ICU admission, n (%)	385 (71)	112 (65)	0.15
Hospital admission in previous year, n (%)	231 (43)	59 (34)	0.060
Cause of exacerbation, n (%)			0.31
Respiratory infection	388 (72)	117 (68)	
Cardiac	65 (12)	23 (13)	
Surgery	15 (3)	5 (3)	
Trauma	11 (2)	6 (3)	
Depressant drugs	7 (1)	8 (5)	
Nonrespiratory infection	5 (1)	2 (1)	
Other	6 (1)	1 (1)	
Unknown	46 (9)	11 (6)	

Definition of abbreviations: COPD = chronic obstructive pulmonary disease; CT-90 = % of time of polysomnography with arterial oxygen saturation less than 90%; ICU = intensive care unit; NIV = noninvasive ventilation; OHS = obesity hypo- ventilation syndrome; SAHS = sleep apnea–hypopnea syndrome; SAPS II = Simplified Acute Physiologic Score II.

\* Numeric values are expressed as mean ± SD.

<sup>†</sup>Echocardiography was performed in 202 (37%) patients with COPD and 69 (40%) patients with OHS.

<sup>‡</sup>Diagnosis of SAHS, taken from patients' medical records, was done by polysomnography. CT-90 index was available in 144 (96%) patients with COPD and 133 (93%) patients with OHS.



**4.6.2 Table 2.** Respiratory, hemodynamic, and neurologic parameters before onset and after 1 hour of treatment with noninvasive ventilation\*

	COPD (n = 543)	OHS (n = 173)	P Value†
<b>Heart rate, min<sup>-1</sup></b>			
At onset of NIV	100 ± 20	101 ± 21	0.44
After 1 h of NIV	97 ± 19	98 ± 20	0.57
P value‡	<0.001	<0.001	
<b>Mean arterial pressure, mm Hg</b>			
At onset of NIV	85 ± 16	84 ± 16	0.20
After 1 h of NIV	80 ± 15	78 ± 14	0.27
P value‡	<0.001	<0.001	
<b>Respiratory rate, min<sup>-1</sup></b>			
At onset of NIV	31 ± 8	30 ± 9	0.11
After 1 h of NIV	28 ± 5	27 ± 4	0.002
P value‡	<0.001	<0.001	
<b>Arterial pH</b>			
At onset of NIV	7.22 ± 0.08	7.22 ± 0.08	0.79
After 1 h of NIV	7.26 ± 0.07	7.27 ± 0.07	0.17
P value‡	<0.001	<0.001	
<b>PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>, mm Hg</b>			
At onset of NIV	174 ± 41	171 ± 40	0.38
After 1 h of NIV	198 ± 39	197 ± 42	0.87
P value‡	<0.001	<0.001	
<b>PaCO<sub>2</sub>, mm Hg</b>			
At onset of NIV	86 ± 22	84 ± 18	0.34
After 1 h of NIV	77 ± 21	75 ± 18	0.17
P value‡	<0.001	<0.001	
<b>HCO<sub>3</sub>, mEq/L</b>			
At onset of NIV	32 ± 2	31 ± 2	<0.001
After 1 h of NIV	32 ± 3	31 ± 3	0.002
P value‡	0.80	0.64	
<b>Glasgow coma score</b>			
At onset of NIV	12.5 ± 3.5	12.5 ± 3.1	0.81
After 1 h of NIV	14 ± 2.1	14 ± 2.2	0.95
P value‡	<0.001	<0.001	

Definition of abbreviations: COPD = chronic obstructive pulmonary disease; NIV= noninvasive ventilation; OHS = obesity hypoventilation syndrome. \* Values are expressed as mean ± SD.

†Comparisons between the COPD and OHS groups.

‡ Comparisons between values obtained at onset and after 1 hour of NIV.

**4.6.3 Table 3.** Ventilatory characteristics and complications related to noninvasive ventilation\*

	COPD (n = 543)	OHS (n = 173)	P Value
Type of ventilator			0.60
BiPAP ST/D	238 (44)	73 (42)	
BiPAP VISION	303 (56)	102 (58)	
Maximal IPAP, cm H <sub>2</sub> O	18.6 ± 3.5	18.4 ± 3.5	0.45
Maximal EPAP, cm H <sub>2</sub> O	7.5 ± 1.3	7.2 ± 1.1	0.011
Duration of NIV, d	2.8 ± 1.8	3 ± 2	0.13
Duration of NIV, h†	41 ± 25	42 ± 27	0.56
Complications of NIV, n (%)	206 (38)	75 (43)	0.24
Skin lesions	166 (31)	63 (36)	0.18
Eye irritation	71 (13)	23 (13)	>0.99
Claustrophobia	52 (10)	16 (9)	>0.99
Gastric distention	19 (4)	6 (4)	>0.99
Vomiting	3 (1)	0	>0.99
Bronchial aspiration	1 (0.2)	0	>0.99
Mucus plugging	1 (0.2)	0	>0.99
Pneumothorax	5 (1)	0	0.34
Nosocomial pneumonia	6 (1)	1 (1)	.0.99
Total intolerance to NIV	8 (2)	2 (1)	>0.99

Definition of abbreviations: COPD = chronic obstructive pulmonary disease; EPAP = expiratory positive airway pressure; IPAP = inspiratory positive airway pressure; NIV = noninvasive ventilation; OHS = obesity hypoventilation syndrome.

\* Numeric values are expressed as mean ± SD. Total number of hours patients remained with NIV during their intensive care unit stay.

#### 4.6.4 Table 4. Patient outcome\*

	COPD (n = 543)	OHS (n = 173)	P Value
NIV failure, n (%)	59 (11)	11 (6)	0.11
Endotracheal intubation, n (%)	23 (4)	7 (4)	>0.99
Time from onset of NIV to ETI, d	1.8 ± 1.4	2.7 ± 4.5	0.61
Late NIV failure, n (%)	67 (13)	12 (7)	0.037
Readmission to the ICU, n (%)	24 (5)	1 (1)	0.023
Maximal SOFA during ICU stay	5.2 ± 3.1	5.1 ± 2.7	0.64
ICU stay, d	4 ± 8	4 ± 4	0.93
Hospital stay, d	15 ± 13	16 ± 10	0.32
PaCO <sub>2</sub> at hospital discharge, mm Hg	58 ± 6	53 ± 4	<0.001
ICU mortality, n (%)	42 (8)	2 (1)	0.003
Hospital mortality, n (%)	96 (18)	10 (6)	<0.001
Causes of hospital death			0.095
Respiratory failure†	76 (79)	5 (50)	
Shock-multiple organ failure	20 (21)	5 (50)	
Respiratory therapies during the year after the hospital admission‡			
Domiciliary nocturnal nasal CPAP, n (%)	18 (4)	71 (45)	<0.001
Domiciliary NIV, n (%)	52 (12)	16 (10)	0.66

Definition of abbreviations: COPD = chronic obstructive pulmonary disease; CPAP = continuous positive airway pressure; ETI = endotracheal intubation; ICU = intensive care unit; NIV = noninvasive ventilation; OHS = obesity hypoventilation syndrome; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment.

\* Values are expressed as mean ± SD.

†Death after progressive hypoxemia or hypercapnia without other major organ system failures.

‡Data from the 600 patients discharged alive and followed-up for 1 year after admission to hospital. Domiciliary nocturnal nasal CPAP or NIV were indicated by the attending outpatient physicians.

**4.6.5 Table 5.** Comparison between patients with chronic obstructive pulmonary disease with and without obesity\*

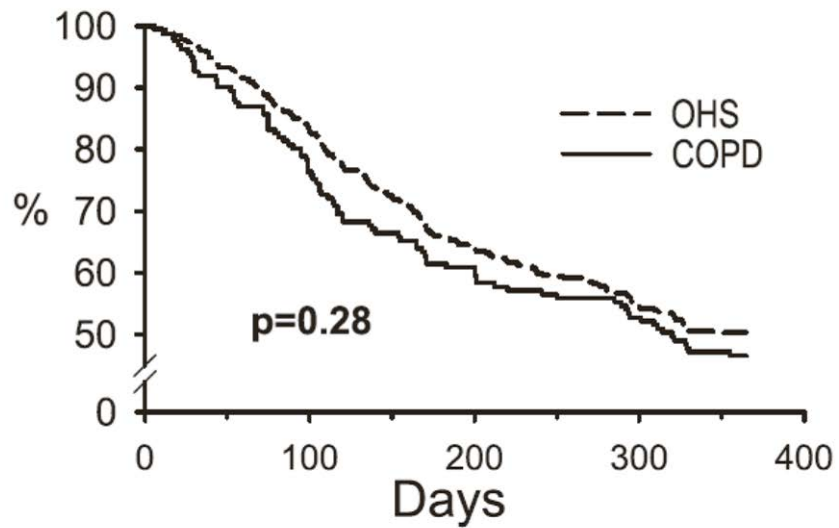
	Nonobese COPD (n = 359)	Obese COPD (n = 184)	P Value
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	27 ± 2	34 ± 4	<0.001
SAHS, n (%)	52 (15)	98 (53)	<0.001
NIV failure, n (%)	43 (12)	16 (9)	0.31
Late NIV failure, n (%)	52 (16)	15 (9)	0.045
Readmission to the ICU, n (%)	17 (5)	7 (4)	0.78
ICU stay, d	4 ± 4	4 ± 12	0.71
Hospital stay, d	15 ± 10	16 ± 17	0.35
ICU mortality, n (%)	28 (8)	14 (8)	>0.99
Hospital mortality, n (%)	70 (20)	26 (14)	0.15
Respiratory therapies during the year after the hospital admission†			
Domiciliary nocturnal nasal CPAP, n (%)	6 (2)	12 (8)	0.009
Domiciliary NIV, n (%)	27 (9)	25 (16)	0.054

Definition of abbreviations: COPD = chronic obstructive pulmonary disease; CPAP = continuous positive airway pressure; ICU = intensive care unit; NIV = noninvasive ventilation; SAHS = sleep apnea–hypopnea syndrome. \* Values are expressed as mean ± SD.

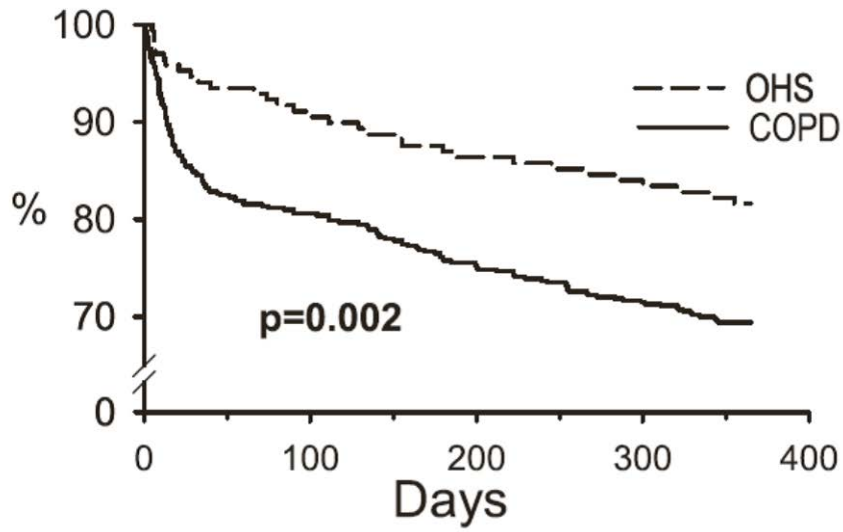
†Data from the 439 patients with COPD discharged alive and followed-up for 1 year after admission to hospital.

## 4.8 Figures

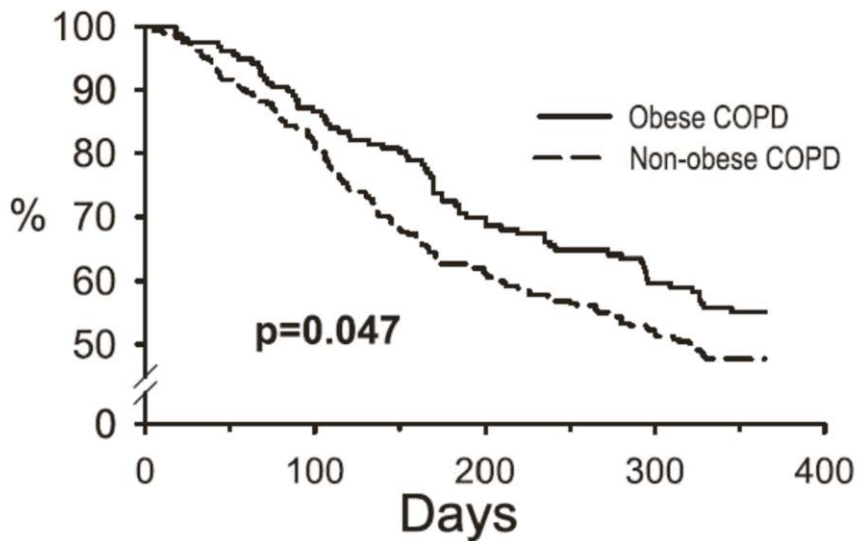
**4.8.1 Figure 1.** Probability of remaining free from hospital readmission during the follow-up period of 1 year in the overall population. COPD = chronic obstructive pulmonary disease; OHS = obesity hypoventilation syndrome.



**4.8.2 Figure 2.** Survival of patients during the follow-up period of 1 year. COPD = chronic obstructive pulmonary disease; OHS = obesity hypoventilation syndrome.



**4.8.3 Figure 3.** Probability of remaining free from hospital readmission during the follow-up period of 1 year in patients with COPD with and without obesity. COPD = chronic obstructive pulmonary disease.



## 4.9 References list

1. Doak CM, Wijnhoven TM, Schokker DF, Visscher TL, Seidell JC. Age s tandardization in mapping adult overweight and obesity trends in the WHO European Region. *Obes Rev* 2012; 13:174–191.
2. Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev* 2004; 5:4–104.
3. Rabec C, de Lucas RP, Veale D. Respiratory complications of obesity. *Arch Bronconeumol* 2011; 47:252–261.
4. Akinnusi ME, Pineda LA, El Solh AA. Effect of obesity on intensive care morbidity and mortality: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2008; 36: 151–158.
5. Oliveros H, Villamor E. Obesity and mortality in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16:515–521.
6. BaHammam A. Acute ventilatory failure complicating obesity hypoventilation: update on a critical care syndrome. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16:543–551.
7. Piper AJ, Grunstein RR. Obesity hypoventilation syndrome: mechanisms and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:292–298.
8. Mokhlesi B. Obesity hypoventilation syndrome: a state-of-the-art review. *Respir Care* 2010; 55:1347–1362.
9. Keenan SP, Sinuff T, Burns KE, Muscedere J, Kutsogiannis J, Mehta S, Cook DJ, Ayas N, Adhikari NK, Hand L, et al. Clinical practice guidelines for the use of noninvasive positive-pressure ventilation and noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting. *CMAJ* 2011; 183:E195–E214.
10. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326:185–189.
11. 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.
12. Ortega GA, Peces-Barba RG, Fernandez OI, Chumbi FR, Cubero de FN, Gonzalez MN. Evolution of patients with chronic obstructive pulmonary disease, obesity hypoventilation syndrome or congestive heart failure in a respiratory monitoring unit. *Arch Bronconeumol* 2006; 42:423–429.
13. Marik PE, Desai H. Characteristics of patients with the “malignant obesity hypoventilation syndrome” admitted to an ICU. *J Intensive Care Med* (In press)
14. Janssens JP, Derivaz S, Breitenstein E, De MB, 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.



15. Budweiser S, Riedl SG, Jorres RA, Heinemann F, Pfeifer M. Mortality and prognostic factors in patients with obesity-hypoventilation syndrome undergoing noninvasive ventilation. *J Intern Med* 2007; 261: 375–383.
16. Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet* 2009; 374:250–259.
17. Priou P, Hamel JF, Person C, Meslier N, Racineux JL, Urban T, Gagnadoux F. Long-term outcome of noninvasive positive pressure ventilation for obesity hypoventilation syndrome. *Chest* 2010; 138:84–90.
18. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van WC, Zielinski J. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:532–555.
19. Gonzalez Diaz G, Carrillo Alcaraz A, Pardo Talavera JC, Jara Perez P, Esquinas Rodriguez A, Garcia Cordoba F, Hill NS. Noninvasive positive-pressure ventilation to treat hypercapnic coma secondary to respiratory failure. *Chest* 2005; 127:952–960.
20. 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; 38:458–466.
21. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, Gonzalez G, Alarcon A, Torres A. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1438–1444.
22. 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.
23. Duarte AG, Justino E, Bigler T, Grady J. Outcomes of morbidly obese patients requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2007; 35:732–737.
24. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; 270:2957–2963.
25. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22:707–710.
26. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40:373–383.
27. Confalonieri M, Gorini M, Ambrosino N, Mollica C, Corrado A, Scientific Group on Respiratory Intensive Care of the Italian Association of Hospital Pneumologists. Respiratory intensive care units in Italy: a national census and prospective cohort study. *Thorax* 2001; 56:373–378.

28. Chiner E, Llombart M, Martinez-Garcia MA, Fernandez-Fabrellas E, Navarro R, Cervera A. Noninvasive mechanical ventilation in Valencia, Spain: from theory to practice. *Arch Bronconeumol* 2009; 45:118–122.
29. 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; 46:538–542.
30. Schettino G, Altobelli N, Kacmarek RM. Noninvasive positive-pressure ventilation in acute respiratory failure outside clinical trials: experience at the Massachusetts General Hospital. *Crit Care Med* 2008; 36: 441–447.
31. Lightowler JV, Elliott MW. Predicting the outcome from NIV for acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2000; 55:815–816.
32. Ram FS, Picot J, Lightowler J, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD004104.
33. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, Ramos RM, Satterwhite L, Krishnan JA, Mannino D, Sciruba FC, Holguin 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.
34. Perez de Llano LA, Golpe R, Ortiz PM, Veres RA, Vazquez CM, Caballero MO, Alvarez CC. Short-term and long-term effects of nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity hypoventilation syndrome. *Chest* 2005; 128:587–594.
35. Kaya A, Ciledag A, Cayli I, Onen ZP, Sen E, Gulbay B. Associated factors with non-invasive mechanical ventilation failure in acute hypercapnic respiratory failure. *Tuberk Toraks* 2010; 58:128–134.
36. 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.
37. Chu CM, Chan VL, Lin AW, Wong IW, Leung WS, Lai CK. Readmission rates and life threatening events in COPD survivors treated with non-invasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure. *Thorax* 2004; 59:1020–1025.
38. Corral-Gudino L, Jorge-Sanchez RJ, Garcia-Aparicio J, Herrero- Herrero JI, Lopez-Bernus A, Borao-Cengotita-Bengoa M, Martin- Gonzalez JI, Moreiro-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.
39. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009; 360:2445–2454.

40. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:325–331

## **5 Resumen de los artículos en castellano**

## **5.1 Artículo 1**

### **5.1.1 Título**

Ventilación no invasiva tras extubación en pacientes hipercapnics con desórdenes respiratorios crónicos: estudio controlado aleatorizado

### **5.1.2 Objetivo**

La reintubación es a veces necesaria para el manejo del fracaso respiratorio después de la extubación y se realiza en el 6-23% de los pacientes en el periodo de 48-72 horas posterior a la extubación programada.

La reintubación es un factor de riesgo independiente para la neumonía nosocomial, mortalidad y duración de la estancia hospitalaria. La ventilación no invasiva podría ser un tratamiento prometedor para el fracaso respiratorio después de la extubación, con posibilidad de evitar la reintubación. Sin embargo en dos estudios clínicos aleatorizados realizados en poblaciones mixtas, la ventilación no invasiva no fue beneficiosa para disminuir el riesgo de reintubación en los pacientes que desarrollaron fracaso respiratorio post extubación. En contraste la ventilación no invasiva utilizada profilácticamente inmediatamente después de la extubación programada fue efectiva en evitar el fracaso respiratorio en pacientes con alto riesgo de esta complicación que habían tolerado un intento de respiración espontánea. Al realizar un análisis de subgrupo se pudo comprobar que el beneficio estaba limitado a los pacientes con hipercapnia durante el intento de respiración espontánea anterior a la extubación. En este subconjunto de pacientes, el 98% tenía desórdenes respiratorios crónicos subyacentes.

Nuestra hipótesis defiende que el uso precoz de la ventilación no invasiva durante el periodo inicial después de la extubación puede evitar el fracaso respiratorio y mejorar la supervivencia de los pacientes con desórdenes respiratorios crónicos que presentan

hipercapnia durante un intento de respiración espontánea antes de la extubación. Por este motivo nuestro estudio tiene como objetivo evaluar la efectividad de esta estrategia comparada con la utilización convencional de oxígeno en pacientes que se sometieron a extubación programada.

### **5.1.3 Metodos**

Llevamos a cabo un estudio controlado aleatorizado en la Unidad de Respiratorio del Hospital Clínico de Barcelona y en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Morales Meseguer de Murcia. Todos los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica, intubados durante 48 horas o más, que toleraron un intento de respiración espontánea a través de un tubo en T después de haberse recuperado de su enfermedad, con fracaso respiratorio hipercápnic (PaCO<sub>2</sub> >45 mm Hg) en respiración espontánea, fueron considerados elegibles para el estudio. No se incluyeron pacientes con traqueostomía.

Los pacientes eran elegidos para comenzar respiración espontánea si cumplían los siguientes criterios: mejoría o resolución de la causa que había provocado el fracaso respiratorio; corrección de la hipoxemia arterial, ausencia de fiebre o hipotermia concentración de hemoglobina en sangre de 70g/L o más; estabilidad hemodinámica y capacidad para comunicarse. Obtuvimos gases arteriales al comienzo y al final de la prueba de tubo en T.

Definimos fracaso del intento de respiración espontánea por la presencia o persistencia de los siguientes criterios: frecuencia respiratoria mayor de 35 rpm; saturación arterial de oxígeno < de 90% con una FiO<sub>2</sub> de 0.4 o más; frecuencia cardíaca mayor de 150 latidos por minuto o menor de 50; presión sanguínea mayor de 200 mm de Hg o menor de 70 mm Hg; disminución de conciencia agitación o diaforesis signos clínicos de fatiga muscular respiratoria, aumento del trabajo respiratorio, o ambos.

Si no aparecían signos de fracaso después de 30-120 minutos y los gases arteriales al final de la prueba en T presentaban una PaCO<sub>2</sub> mayor de 45 mm de Hg, se comenzaba con la asignación aleatoria a grupo de VNI o a tratamiento convencional (control).

La ventilación no invasiva fue aplicada de forma continua con la modalidad de doble presión (BiPap). La presión inspiratoria se ajustaba (12-20 cmmH<sub>2</sub>O) según la

tolerancia de los pacientes para conseguir una frecuencia respiratoria menor de 25 respiraciones por minuto. La presión espiratoria se fijaba en 5-6 cm H<sub>2</sub>O y se colocaba una FiO<sub>2</sub> para conseguir una saturación de oxígeno por encima del 92% por pulsioximetría. Se utilizó máscara facial como primera elección y se mantuvo ventilando de forma continua el mayor tiempo posible durante las primeras 24 horas. Después de este tiempo la ventilación no invasiva fue retirada y se colocó oxígeno convencional mediante mascarilla Venturi mientras el enfermo lo necesitara.

Los pacientes aleatorizados en el grupo control recibieron oxígeno con mascarilla Venturi inmediatamente después de la extubación. Se utilizó una Fio<sub>2</sub> suficiente para conseguir una saturación arterial de oxígeno mayor del 92%. La mascarilla de oxígeno se utilizó durante el tiempo en que se estimó necesaria.

De forma continua se monitorizó el electrocardiograma, la presión sanguínea y la frecuencia respiratoria. Se midieron los gases arteriales cada 1-2 horas según las necesidades de los pacientes. No se alimentaron durante las primeras 24 horas después de la extubación para evitar aspiraciones. El seguimiento se mantuvo hasta los 90 días después de la aleatorización.

Definimos la insuficiencia respiratoria como presencia y persistencia durante 30 minutos, dentro de las 72 horas después de la extubación, de al menos dos de los siguientes: acidosis respiratoria (pH < 7.35 y pCO<sub>2</sub> > 45 mmHg); saturación de oxígeno por pulsioximetría menor de 90% y PaO<sub>2</sub> < 60 mm de Hg con FiO<sub>2</sub> de 0.5 o más; frecuencia respiratoria mayor de 35 rpm; conciencia disminuida, agitación y diaforesis; y signos clínicos de fatiga muscular respiratoria, aumento del trabajo respiratorio, o ambos

Indicamos intubación inmediata si ocurría: paro respiratorio o cardíaco; pausas respiratorias con pérdida de conciencia o ansia de aire; agitación psicomotora no bien controlada por la sedación; aspiración masiva; incapacidad persistente para movilizar las secreciones respiratorias; frecuencia cardíaca por debajo de 50 lpm con pérdida del estado de alerta; inestabilidad hemodinámica grave con falta de respuesta a la sobrecarga de líquidos o al uso de drogas vasoactivas.

Si un paciente presentaba fracaso respiratorio pero no era necesaria una reintubación inmediata se aplicaba ventilación no invasiva como tratamiento de rescate; en el grupo de ventilación no invasiva el tratamiento de rescate consistía en la reinstitución o

continuación del procedimiento después de 24 horas tras la extubación. Cuando los pacientes que recibían tratamiento de rescate con ventilación no invasiva presentaban deterioro en los gases arteriales o taquipnea a pesar de su utilización en óptimas condiciones, el procedimiento no fue prolongado por más de 4 horas y el paciente fue reintubado.

#### **5.1.4 Resultados**

Desde Mayo de 2005 hasta Diciembre de 2007, 1664 pacientes fueron registrados para entrar en el estudio de los cuales 106 pudieron ser aleatorizados (Fig. 1). 54 fueron asignados a ventilación no invasiva y 52 al grupo control. Las características clínicas y las variables fisiológicas no diferían al comienzo del estudio (Fig. 1 y 2). La ventilación no invasiva se mantuvo por un periodo medio de 18 h (SD 7) en los pacientes asignados a este grupo. Los niveles medios de las presiones aplicadas fueron 17 cm H<sub>2</sub>O (SD3) y 6 cm H<sub>2</sub>O respectivamente. La tabla 3 resume estas variables.

El fracaso respiratorio post extubación fue menor en el grupo de ventilación no invasiva que en el grupo control. La principal diferencia entre los grupos con fracaso respiratorio ocurrió en las primeras 24 horas después de la extubación (figura 2), mientras que en los dos días siguientes, la incidencia fue similar. En los pacientes que desarrollaron fracaso respiratorio pero no necesitaron reintubación inmediata, la ventilación no invasiva como tratamiento de rescate evitó la intubación en dos de cada 7 pacientes asignados a ventilación no invasiva y en 15 de 20 de los controles. De las variables asociadas con fracaso respiratorio post extubación, en un análisis univariante, la ventilación no invasiva estaba asociada con un menor riesgo para esta complicación (tabla 4). Las variables que mostraron asociación con fracaso respiratorio post extubación fueron: edad, sexo, comorbilidades, causas de ventilación mecánica, scores de gravedad, modos de ventilación y duración previa de la misma, valores espirométricos forzados y las variables fisiológicas antes y al final de la prueba de respiración espontánea.

El tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos y en el hospital fue similar por cada grupo. Las complicaciones específicas relacionadas con la ventilación no invasiva



incluían lesión en el puente nasal en 5 pacientes (10%, conjuntivitis en 2 (4%) y distensión gástrica en 2 (4%).

La mortalidad en la unidad de cuidados intensivos y en el hospital no difirió significativamente entre los grupos. Sin embargo la mortalidad a los 90 días ( $p= 0.0146$ ; figura 3) fue significativamente más baja en los pacientes asignados a ventilación no invasiva que en aquellos asignados al grupo control. La tabla 3 muestra las causa de muerte dentro del periodo de 90 días de aleatorización.

### **5.1.5 Conclusiones**

Los principales hallazgos de nuestro estudio, confirman los beneficios del uso precoz de la ventilación no invasiva para disminuir el riesgo de fracaso respiratorio post extubación, en pacientes con desordenes respiratorios crónicos que presentan hipercapnia durante la prueba de respiración espontánea.

Las complicaciones relacionadas con la ventilación no invasiva aunque frecuentes, no suelen ser importantes

El tratamiento de rescate con ventilación no invasiva se mostró eficaz en el grupo de VNI y en el grupo de oxigenoterapia convencional en una proporción elevada

En los pacientes en los que el tratamiento de rescate fracasó, la mortalidad fue similar a la de los que fueron reintubados directamente y no condicionó un retraso en la intubación.

La ventilación no invasiva disminuyó la mortalidad a largo plazo (mortalidad a 90 días) lo que sugiere un efecto protector, aunque el mecanismo por el que se produce precisa mayor investigación

## 5.1.6 Tablas

### 5.1.6.1. Tabla 1. Características basales de los pacientes en la entrada del estudio

	Ventilación no invasiva (n=54)	Control (n=52)
Edad (años)	67 (10)	70 (9)
Hombres	44 (81%)	36 (69%)
APACHE II score al inicio estudio	11 (3)	20 (7)
Duración ventilación mecánica previa (días)	5 (3)	4 (2)
Volumen espiratorio forzado 1 s (%predicho)	34 (13)	38 (11)
Tipo de enfermedad crónica		
EPOC o bronquitis crónica*	38 (70%)	36 (69%)
Secuelas de tuberculosis pulmonar	7 (13%)	6 (12%)
Bronquiectasias	2 (4%)	4 (8%)
Síndrome hipoventilación obesidad	5 (9%)	4 (8%)
Deformidad de pared torácica	1 (2%)	1 (2%)
Asma persistente crónica	1 (2%)	1 (2%)
Otras comorbilidades		
Desordenes cardiacos crónicos†	19 (35%)	27 (52%)
Inmunosupresión‡	2 (4%)	2 (4%)
Diabetes mellitus	11 (20%)	13 (25%)
Cirrosis hepática	3 (6%)	1 (2%)
Neoplasia	2 (4%)	4 (8%)
Insuficiencia renal crónica	1 (2%)	1 (2%)
Uso previo de ventilación no invasiva en hospital	7 (13%)	7 (13%)
Causas de ventilación mecánica		
Exacerbación desordenes crónicos respiratorios	28 (52%)	25 (48%)
Neumonía	7 (13%)	7 (13%)
Insuficiencia cardiaca congestiva	5 (9%)	8 (15%)
Enfermedad neurológica	1 (2%)	2 (4%)
Sépsis	6 (11%)	5 (10%)
Insuficiencia respiratoria postoperatoria	3 (6%)	2 (4%)
Otros	4 (7%)	3 (6%)

Los datos son media (DE) o número de pacientes (%). APACHE-II= acute physiology and chronic health evaluation-II. EPOC= enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Las pruebas de función pulmonar estuvo disponible en 66 (62%) pacientes. \*Bronquitis crónica definida por historia de disnea, tos, expectoración y consumo de tabaco sin pruebas de función pulmonar. †Incluye enfermedad coronaria, enfermedad cardiaca hipertensiva o valvular, y miocardiopatía dilatada de cualquier causa. ‡Incluye neutropenia tras quimioterapia o trasplante de medula ósea, inmunosupresión inducida por medicación en trasplante de medula ósea o como resultado de corticosteroides o terapia citotóxica, y enfermedad relacionada con HIV.

### 5.1.6.2 Tabla 2: Variables fisiológicas de los pacientes a la entre del estudio

	Ventilación mecánica		Prueba Respiración espontanea	
	Ventilación No invasiva (n=54)	Control (n=52)	Ventilación No invasiva (n=54)	Control (n=52)
Frecuencia respiratoria (respiraciones por min)	18 (4)	17 (3)	23 (5)	23 (5)
f/Vt	-	-	64 (26)	65 (23)
Frecuencia cardiaca (latidos por min)	82 (15)	77 (16)	89 (13)	87 (16)
Presión arterial sistólica (mm Hg)	132 (17)	128 (21)	146 (18)	141 (26)
pH arterial	7,41 (0,05)	7,41 (0,05)	7,38 (0,04)	7,38 (0,03)
PaCO2 (mm Hg)	48 (6)	48 (7)	55 (6)	53 (5)
PaO2 (mm Hg)	88 (20)	93 (17)	76 (14)	81 (17)
PaO2 / FiO2	227 (51)	246 (49)	198 (39)	206 (40)

Los datos son media (DE), f/Vt= relacion frecuencia respiratoria y volumen corriente. \*Variable obtenida al fin de la prueba de respiración.

### 5.1.6.3 Tabla 3. Variables de resultado, duración de estancia, y causas de muerte

	Ventilación no invasiva (n=54)	Control (n=52)	Odds Ratio (IC-95%)	p
Insuficiencia respiratoria postextubación	8 (15%)	25 (48%)	5.32 (2.11-13,46)	<0-001
Motivo principal de insuficiencia Respiratoria post-extubación				0,3451
Insuficiencia respiratoria	3	18		
Aspiración o exceso secreciones				
Respiratorias	3	3		
Insuficiencia cardiaca	1	2		
Obstrucción vía aérea superior	0	1		
Encefalopatía	1	1		
Tiempo desde extubación hasta Insuficiencia respiratoria (h)	29 (13)	17 (18)		0.0982
Cumple criterios de reintubación	6 (11%)	10 (19%)	1.90 (0.64-5.68)	0.3741
Complicaciones				
Necesidad de traqueostomía	3 (6%)	2 (4%)	0.68 (0.11-4.24)	0.9675
Diagnostico de infección tras inicio Del estudio				
Neumonía asociada ventilación	3 (6%)	9 (17%)	3.48 (0.89-13.70)	0,1230
Traqueobronquitis asociada ventilación	1 (2%)	1 (2%)		
Infección relacionada catéter*	1 (2%)	2 (4%)		
Infección tracto urinaria†	2 (4%)	0		
Bacteriemia origen desconocido	1 (2%)	9		
Duración estancia				
Unidad Cuidados Intensivos	11 (13)	10 (9)		0.5041
Estancia hospital (días)	29 (27)	24 (17)		0,2988
Mortalidad				
Mortalidad unidad cuidados intensivos	3 (6)	4 (8%)	1.42 (0.30-6.67)	0.7132
Mortalidad hospital	6 (11%)	11 (22%)	2.15 (0.73-6.33)	0,2587
Mortalidad 90 días	6 (11%)	16 (31%)	3.56 (1.27-10.0)	0,0244
Causa de muerte dentro 90 días Tras entrada al estudio				
Insuficiencia respiratoria‡	0	7		
Shock o fallo multiorgánico	3	3		
Parada cardiaca	2	3		
Otros	1	3		

Los datos son medias (SD) número de pacientes (%). \*Sépsis relacionada con catéter definida como hemocultivo positivo y cultivo de catéter concomitantemente con signos inflamatorios en la vena cateterizada o en el sitio de punción. †Infección de tracto urinario definido como presencia de leucocitos en el examen del sedimento urinario con un cultivo semicuantitativo de orina positivo. ‡Muerte tras hipoxemia progresiva, hipercapnia o ambos, son otro fracaso orgánico grave.

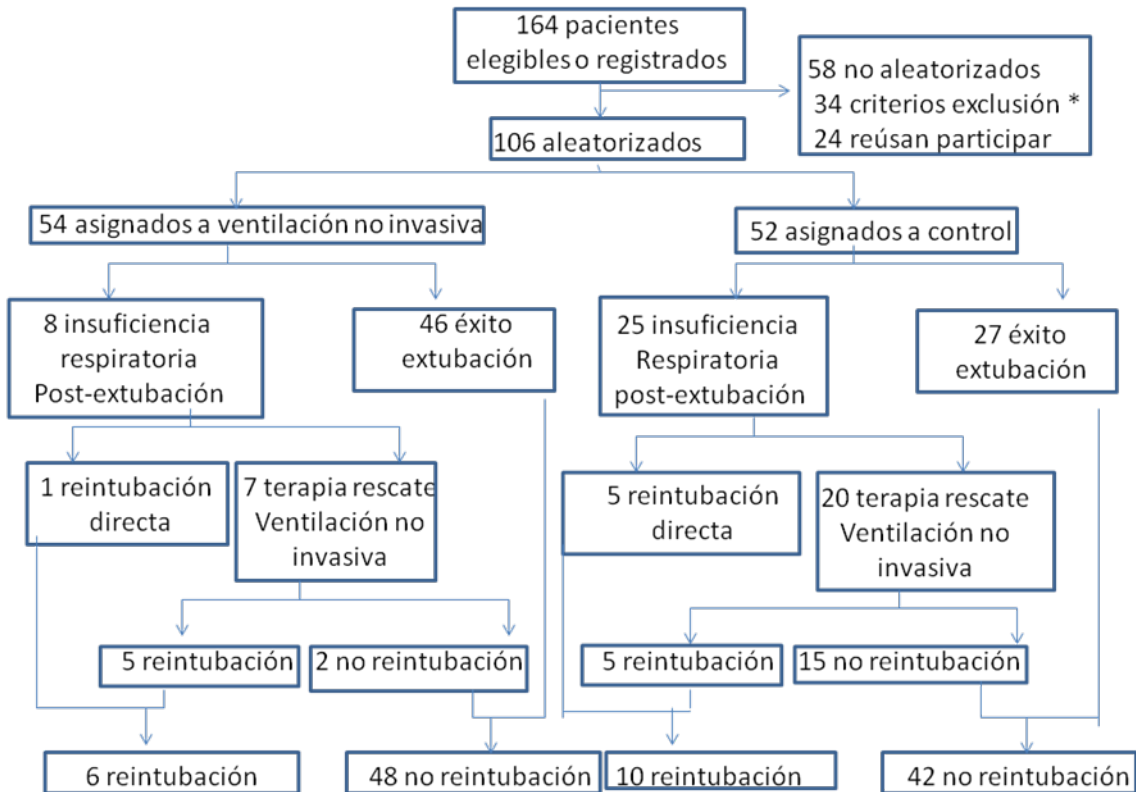
**5.1.6.4 Tabla 4:** Análisis univariante y multivariante de predictores de insuficiencia respiratoria tras extubación

	Análisis Univariante		Análisis Multivariante	
	Odds ratio (IC-95%)	p	Odds ratio ajustada (IC-95%)	p
Ventilación no invasiva	0,19 (0.07-0.48)	<0,0001	0,17 (0,06-0,44)	<0,0001
Mayor edad*	1,05 (1.00-1.10)	0,0430		

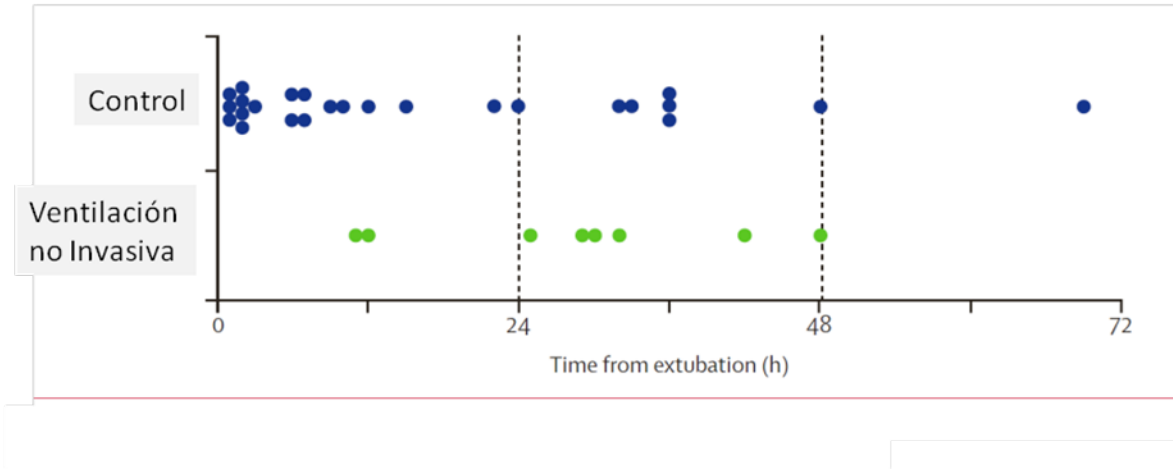
\*Edad fue considerada como una variable continua. Odds ratio muestra estimación por cada año incrementado en la edad

## 5.1.7 Figuras

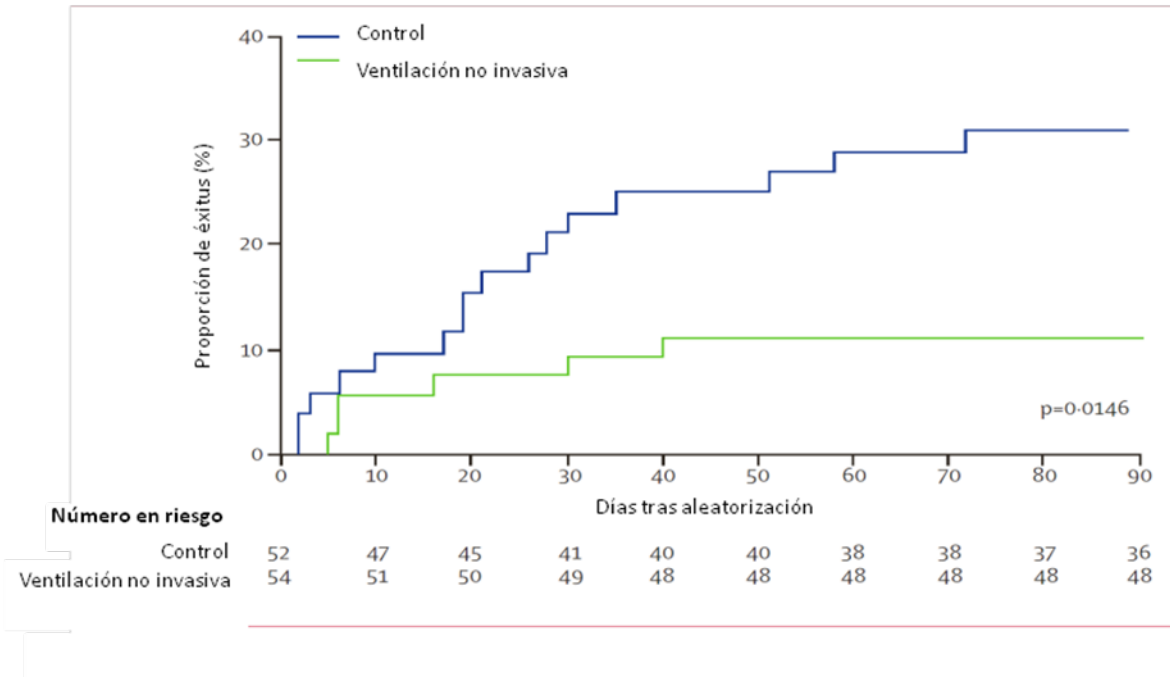
**5.1.7.1 Figura 1** Perfil del estudio. \*Decisión previa de limitar esfuerzo en unidad de cuidados intensivos (n=16); secreciones respiratorias excesivas (5); incapacidad legal para dar consentimiento informado (3); obstrucción vía aérea (2); incapacidad para seguimiento adecuado por traslado a otro hospital (2); cirugía gástrica (2) y cirugía oral (2); hemorragia gastrointestinal activa (2).



5.1.7.2 **Figura 2.** Tiempo entre la extubación y el desarrollo de insuficiencia respiratoria



**5.1.7.3 Figura 3.** Curva de Kaplan Meier de mortalidad a día 90





## **5.2 Artículo 2**

### **5.2.1 Título**

Ventilación No Invasiva en la Neumonía adquirida en la comunidad e insuficiencia respiratoria grave

### **5.2.2 Objetivo**

La ventilación no invasiva ha probado su eficacia en prevenir la intubación endotraqueal en pacientes con exacerbación grave de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y en el edema agudo de pulmón cardiogénico. Sin embargo, en otras formas del fracaso respiratorio, sobre todo hipoxémico, su uso es más controvertido. Dentro de estas patologías, la neumonía adquirida en la comunidad es una de las causas más frecuentes de insuficiencia respiratoria que consulta en el hospital. Pocos estudios bien diseñados han evaluado el papel de esta terapia en esta patología, por lo que con las actuales directrices vigentes, este tipo de soporte ventilatorio no está claramente indicado.

Los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad con insuficiencia respiratoria grave pueden ser tratados mediante ventilación no invasiva (VNI) para intentar evitar la progresión de la disfunción respiratoria y la intubación endotraqueal. El objetivo de este estudio es analizar las características clínicas de estos pacientes, la efectividad del soporte no invasivo, y los factores determinantes para predecir el fracaso de la técnica y la mortalidad.

### **5.2.3 Métodos**

Estudio prospectivo de todos los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda, debido a neumonía adquirida en la comunidad grave, tratados con VNI ingresados en UCI desde enero de 1997 a diciembre de 2008. La neumonía se define como un nuevo infiltrado pulmonar en la radiografía de tórax con presencia de síntomas y signos de infección del tracto respiratorio inferior. Como criterio de exclusión se consideró cualquier grado de inmunosupresión y otros criterios publicados previamente. Todos los pacientes recibieron tratamiento convencional para la infección respiratoria así como tratamiento

broncodilatador, según las directrices vigentes en ese momento en la unidad, así como medidas de profilaxis de la enfermedad tromboembólica.

#### *Protocolo de la ventilación no invasiva*

Fueron monitorizadas las constantes hemodinámicas, respiratorias y neurológicas a todos los pacientes incluidos en el estudio. Los criterios utilizados para la aplicación de la VNI fueron: disnea moderada-grave, acompañada de frecuencia respiratoria > 30 respiraciones por minuto o signos de aumento del trabajo respiratorio como la presencia de contracción activa de los músculos respiratorios accesorios, y presión arterial de oxígeno / fracción de oxígeno inspirado ( $PaO_2/FiO_2$ ) < 250. Los criterios para intubación endotraqueal fueron la presencia de parada cardíaca o respiratoria al ingreso, pausas respiratorias con alteración grave de la consciencia, agitación no controlada con medicación, signos de agotamiento, aspiración masiva, incapacidad para una adecuada eliminación de secreciones respiratorias e inestabilidad hemodinámica sin respuesta a fluidos y bajas dosis de noradrenalina.

La ventilación no invasiva se aplicó con ventiladores específicos no invasivos (BiPAP ST-D y VISION ventilador; Respironics, Inc, Murrusville, PA, EE.UU.). Los pacientes fueron ventilados mediante modo con doble nivel de presión positiva (BiPAP). Se utilizó la mascarilla facial como primera opción, utilizándose la mascarilla nasal en pacientes con intolerancia a la facial. La presión positiva inspiratoria (IPAP) utilizada de inicio se fijó en 12 cmH<sub>2</sub>O, elevándose en 2-3 cm de H<sub>2</sub>O según la respuesta del paciente, sin exceder de 25 cm de H<sub>2</sub>O. La presión positiva espiratoria (EPAP) inicial se fijó en 5 cm de H<sub>2</sub>O y los niveles fueron elevándose en 1-2 cm H<sub>2</sub>O, en caso necesario para mejorar la hipoxemia. Se estableció la FiO<sub>2</sub> mínima para lograr una SpO<sub>2</sub> de al menos 92% o una PaO<sub>2</sub> de 65 mmHg. Se obtuvieron muestras arteriales de cada paciente antes de la conexión con el ventilador y después de 1 hora de iniciada la VNI.

#### *Eficacia de la técnica*

Se consideró éxito de la ventilación no invasiva si se evita la intubación endotraqueal, y el paciente es dado de alta de la UCI, manteniéndose vivo y consciente durante al menos 24 horas después de ser trasladado a la sala de hospitalización convencional.

Se considera fracaso de la VNI cuando el paciente experimenta un empeoramiento de la dificultad para respirar o del intercambio gaseoso que, hace necesaria la intubación o

cuando se produce la muerte. Si en un paciente se ha descartado la intubación endotraqueal, la VNI se mantiene

### *Variables recogidas*

Al comienzo de la terapia con VNI se obtenían variables demográficas, clínicas y de laboratorio. Las variables específicamente relacionadas con neumonía fueron la presencia de infiltrado unilateral o bilateral, la afectación de uno o más lóbulos pulmonares, la presencia de derrame pleural en la radiografía de tórax, la presencia de patógenos etiológicos en muestras orgánicas y el empeoramiento del infiltrado pulmonar, considerando como tal un incremento del infiltrado pulmonar en la radiografía de tórax al menos de un lóbulo en las primeras 24 horas de ventilación, en comparación con la radiografía anterior. El grado de afectación orgánica del paciente y el fracaso de órganos fueron evaluados mediante la determinación del índice SAPS-II, APACHE-II, CURB65 y el índice SOFA. También se consideró la presencia de shock séptico al inicio del soporte respiratorio no invasivo. Se definió insuficiencia respiratoria aguda "de novo" cuando este cuadro se desarrollaba en paciente sin enfermedad cardíaca o respiratoria previa que condicionara la insuficiencia respiratoria.

### *Análisis estadístico*

Las variables cualitativas o categóricas son expresadas como número y porcentajes, y se compararon con la prueba  $Ji^2$  o la prueba exacta de Fisher. Las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar y fueron comparadas entre grupos mediante la prueba t de Student para datos independientes, y con la correlación de Pearson entre dos variables continuas. Todos los análisis fueron a dos colas y los valores de  $p < 0,05$  fueron considerados significativos. Las variables identificadas como predictores de fracaso de la VNI y mortalidad hospitalaria en el análisis univariado se incluyeron en un modelo de regresión logística multivariante con un condicional modelo forward stepwise ( $p_{in} < 0.10$ ,  $p_{out} < 0.05$ ) para corregir colinealidad. Odds ratios ajustado, odds-ratios y sus intervalos de confianza al 95% fueron calculados para las variables independientes asociadas al resultado de la VNI y la mortalidad hospitalaria. La capacidad predictiva para el fracaso de la VNI o la mortalidad hospitalaria de variables cuantitativas se evaluaron mediante la representación de curvas ROC y cálculo del área bajo la curva con sus valores de corte óptimos, sensibilidad, especificidad y razón de probabilidad positiva y negativa. Los datos se procesaron con el paquete informático SPSS 16.0.

#### 5.2.4 Resultados

Durante el periodo de estudio, fueron ingresados 250 pacientes en UCI con diagnóstico de neumonía; 50 (20%) fueron manejados con oxigenoterapia, 16 (6%) fueron intubados de forma urgente, y 184 (74%) recibieron VNI. Los pacientes recibieron VNI durante  $44 \pm 33$  horas a lo largo de  $2,8 \pm 1,9$  días. Durante el tratamiento con VNI, el nivel máximo de presión positiva inspiratoria y espiratoria fue  $19 \pm 3$  y  $9 \pm 1$  cmH<sub>2</sub>O, respectivamente. La ventilación no invasiva tuvo éxito en 116 pacientes (63%). Entre los pacientes con fracaso de la VNI, 59 fueron intubados (32%) y los restantes 9 pacientes murieron sin intubación debido a que presentaban orden de no intubación. Los principales razones para intubación fue empeoramiento de la insuficiencia respiratoria (39 casos), shock persistente (17 casos), e intolerancia a VNI (3 casos). Los pacientes con IRA "de novo" fueron 102 (55%), mientras que los restantes tenían historia de enfermedad cardíaca o respiratoria (Tabla 1). La presencia de enfermedad cardiorrespiratoria previa se relacionaba con una menor tasa de fracaso de VNI. Estos pacientes presentaban mayor edad, con mayor porcentaje de hombres. Al ingreso tenían mayor PaCO<sub>2</sub> y bicarbonato, menor pH arterial y menor frecuencia respiratoria y un mayor número afectación del estado de conciencia.

Las complicaciones relacionadas con la ventilación no invasiva fueron frecuentes. Sesenta y nueve (38%) pacientes tenían al menos una complicación relacionada con VNI. Las complicaciones más frecuentes fueron lesiones de piel, desde eritema a ulceración (57, 31%), irritación ocular (24, 13%), claustrofobia (15, 8%), y distensión gástrica (6, 3%). La duración de la VNI fue mayor en aquellos que presentaron lesiones en piel ( $69 \pm 38$  versus  $32 \pm 23$  h, respectivamente,  $p < 0.001$ ), sin diferencias entre los dos grupos. Complicaciones graves fueron tres casos de intolerancia total, un caso de neumonía nosocomial durante la VNI, un caso de neumotórax, un paciente con vómito y aspiración bronquial y dos casos tapones de moco detectadas en la intubación.

Los predictores de fracaso de la VNI se muestran en la tabla 2. En los dos grupos de pacientes, la menor gravedad del proceso respiratorio o sistémico, la menor afectación radiográfica, y la mejoría de los parámetros respiratorios y cardíacos a la hora de iniciada la VNI se relacionaron con el resultado de la técnica. Ni la edad ni el género ni el nivel de PaCO<sub>2</sub> se relacionaban con el éxito de la técnica ventilatoria. La estancia y mortalidad en UCI fue menor en los pacientes que tuvieron éxito con la VNI que en los que fracasó. Las

variables independientemente asociadas con fracaso de VNI fueron, empeoramiento del infiltrado radiológico 24 horas después de admisión en UCI, puntuación de índice SOFA máximo durante la VNI, mayor frecuencia cardíaca, menor relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> y nivel de bicarbonato después de 1 hora de VNI (Tabla 3). A excepción de la frecuencia cardíaca, estas variables fueron muy precisas en la predicción del fracaso de la VNI, como se muestra en esta tabla.

El análisis de los factores relacionados con la mortalidad hospitalaria viene representada en la tabla 4. Los que sobrevivieron en el hospital fueron más jóvenes en los dos grupos de pacientes, con enfermedad menos grave, con menor frecuencia respiratoria a la hora de iniciada la VNI y con mayor éxito de la VNI. En pacientes con insuficiencia respiratoria "de novo", la supervivencia también se asoció con menor empeoramiento del infiltrado pulmonar 24 horas después del inicio de la VNI y con una mejor oxigenación. En pacientes con previa afectación respiratoria, la supervivencia también se asoció con afectación radiológica bilateral y presencia de criterios de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo y necesidad de fármacos vasoactivos en el inicio de la VNI. En la población general, el análisis multivariante identificó una máxima puntuación SOFA durante la estancia en la UCI, fracaso de la VNI y mayor edad como predictores independientes de mortalidad hospitalaria (tabla 5). La puntuación máxima del índice SOFA y el fracaso de la VNI fueron las variables más precisas en la predicción de la mortalidad hospitalaria, tal como muestra esta tabla.

En los pacientes intubados, tras fracaso de VNI, con insuficiencia respiratoria "de novo", la duración de la VNI en los supervivientes del hospital fue más corto que el de los no sobrevivieron  $32 \pm 24$  versus  $78 \pm 65$  h,  $p = 0,014$ , (Figura 1 panel de la izquierda), con un área bajo la curva de 0,70 para la predicción de mortalidad hospitalaria. La duración de la VNI antes de la intubación que mejor predice la mortalidad fue de 53 horas, con sensibilidad de 69% y especificidad de 83%. El SAPS II, CURB65 y puntuación SOFA al ingreso no se correlacionaron con la duración de la VNI, lo que indica que los pacientes con más tiempo en VNI antes de la intubación, no estaban más graves en el momento de la admisión. Por otra parte, la necesidad de medicamentos vasoactivos en el inicio de la VNI se asoció con menor duración de la VNI antes de intubación ( $31 \pm 40$  versus  $65 \pm 52$  horas, respectivamente,  $p = 0.030$ ), indicando que los pacientes tratados con fármacos vasoactivos fracasan más rápidamente que los que no. Después del ajuste de estas variables, la mayor duración en horas de la VNI antes de la intubación se asoció

significativamente con disminución de la supervivencia hospitalaria (odds ratio ajustada 0.978, intervalo de confianza del 95% 0.962-0.995,  $p = 0.012$ ). Por el contrario, no se encontró relación entre duración de la VNI antes de la intubación y la mortalidad en pacientes con enfermedad cardíaca o respiratoria previa (Fig. 1, panel derecho).

### **5.2.5 Conclusiones**

Las principales características y hallazgos de este trabajo son los siguientes:

Se trata de una muy amplia serie de pacientes con insuficiencia respiratoria secundaria a neumonía adquirida en la comunidad tratadas con ventilación no invasiva.

Los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda debido a neumonía grave adquirida en la comunidad puede ser tratada de forma efectiva con ventilación no invasiva para evitar la intubación del paciente.

Los pacientes con insuficiencia respiratoria “de novo” que desarrollan una neumonía tienen menor posibilidad de éxito cuando son tratados con ventilación no invasiva que cuando el paciente presenta una afectación cardiorrespiratoria previa.

Las complicaciones relacionadas con este tipo de soporte ventilatorio, aunque son frecuentes en estos enfermos, no suelen ser graves. Las complicaciones mayores solo se objetivan en un porcentaje muy bajo de pacientes.

Los predictores relacionados con el fracaso son: mayor afectación multiorgánica, no mejoría de los parámetros cardiorrespiratorios a la hora de iniciada la ventilación no invasiva y de forma muy precisa, el empeoramiento radiológico del infiltrado pulmonar, en las primeras 24 horas de la insturación de la ventilación no invasiva.

Los factores predictivos independientes relacionados con la supervivencia hospitalaria fueron, el nivel de fracaso multiorgánico, la edad y el éxito de la ventilación no invasiva.

En presencia de predictores de fracaso de la VNI, es recomendable evitar la intubación tardía de los pacientes con fallo respiratorio "de novo" para minimizar el potencial efecto sobre la mortalidad.

## 5.2.6 Tablas

**5.2.6.1** Tabla 1 Características clínicas y ventilatorias de los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda “de novo” y con enfermedad previa cardíaca o respiratoria

	“IRA De novo” (n = 102)	Previa enfermedad CR <sup>a</sup> (n =	P
Edad (años)	62 ± 18	72 ± 11	<0.001
Genero, hombre/mujer	60/42	63/19	0.015
Exito VNI, n (%)	55 (54%)	61 (74%)	0.007
SAPS-II	42 ± 14	46 ± 14	0.078
CURB65	2.5 ± 1.0	2.7 ± 0.9	0.097
Indice SOFA máximo			
Durante VNI	7.0 ± 3.8	6.3 ± 3.2	0.16
Durante estancia UCI	8.2 ± 4.9	7.0 ± 4.2	0.064
Drogas vasoactivas al inicio VNI, n (%)	31 (30%)	19 (23%)	0.35
Criterios SDRA, n (%)	35 (34%)	15 (18%)	0.024
Score Coma Glasgow ≤12, n (%)	8 (8%)	20 (24%)	0.004
Frecuencia respiratoria (resp/min)	37 ± 7	34 ± 7	0.003
Frecuencia cardíaca (latidos/min)	108 ± 20	105 ± 20	0.28
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ratio	127 ± 34	136 ± 37	0.084
(mmHg) PaCO <sub>2</sub>	42 ± 14	60 ± 22	<0.001
(mmHg)	7.37 ± 0.08	7.27 ± 0.12	<0.001
pH arterial	21.3 ± 2.8	30.1 ± 6.2	<0.001
HCO <sub>3</sub>	10 ± 12	7 ± 7	0.089
Estancia hospital (días)	20 ± 16	20 ± 18	0.87
Mortalidad UCI, n (%)	22 (22%)	12 (15%)	0.31
Mortalidad hospital, n (%)	28 (28%)	19 (23%)	0.63

Los valores son mostrados como media ± desviación estándar o n (%). IRA insuficiencia respiratoria aguda, CR cardíaca o respiratoria, VNI ventilación no invasiva, SAPS Simplified Acute Physiology Score, CURB65 Confusion, Elevated Blood Urea Nitrogen, Respiratory Rate and Blood Pressure plus Age C65 years, SOFA Sepsis-Related Organ Failure Assessment, UCI unidad de cuidados intensivos.

<sup>a</sup> Entre los pacientes con enfermedad cardíaca o respiratoria previa., 67 presentaban EPOC, insuficiencia cardíaca crónica en 15 y 2 casos de hipoventilación asociada a obesidad.



**5.2.6.2** Tabla 2 Variables asociadas con éxito o fracaso de la ventilación no invasiva en pacientes con IRA “de novo” y con previa enfermedad cardiaca o respiratoria

	IRA “De novo”			Previa enfermedad cardiaca o respiratoria		
	Éxito VNI (n = 55)	Fracaso VNI (n = 47)	p	Éxito VNI (n = 61)	Fracaso VNI (n = 21)	p
SAPS-II	38 ± 11	47 ± 15	<0.001	42 ± 11	58 ± 16	<0.001
CURB65	2.3 ± 0.9	2.7 ± 1.1	0.077	2.5 ± 0.8	3.4 ± 0.9	<0.001
Índice SOFA máximo durante VNI	5.0 ± 2.5	9.3 ± 3.8	<0.001	5.1 ± 2.2	9.6 ± 3.6	<0.001
Hallazgos Radiológicos, n (%)						
Afectación Bilateral	10 (18%)	27 (57%)	<0.001	6 (10%)	9 (53%)	0.002
Empeoramiento infiltrado radiológico 24 h tras inicio VNI	4 (10%)	37 (90%)	<0.001	12 (20%)	13 (52%)	<0.001
Criterios SDRA, n (%)	10 (18%)	25 (71%)	<0.001	6 (10%)	9 (43%)	0.002
Drogas vasoactivas a inicio VNI, n (%)	8 (26%)	23 (74%)	<0.001	6 (10%)	13 (62%)	<0.001
Escore Coma Glasgow ≤12, n (%)						
Tras 1 h de VNI	1 (2%)	4 (9%)	0.18	6 (10%)	7 (33%)	0.018
Frecuencia respiratoria (respiraciones/min)						
A inicio de VNI	35 ± 6	39 ± 9	0.013	33 ± 7	35 ± 8	0.31
Tras 1 h de VNI	30 ± 5	37 ± 9	<0.001	29 ± 3	32 ± 6	0.018
Frecuencia cardiaca (latidos/min)						
A inicio de VNI	106 ± 22	110 ± 17	0.36	101 ± 19	116 ± 18	0.002
Tras 1 h de VNI	101 ± 19	110 ± 18	0.029	98 ± 17	116 ± 20	<0.001
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ratio (mmHg)						
A inicio de VNI	135 ± 30	116 ± 35	0.004	139 ± 31	127 ± 50	0.21
Tras 1 h de VNI	178 ± 32	139 ± 39	<0.001	181 ± 35	158 ± 57	0.028
pH Arterial						
A inicio de VNI	7.38 ± 0.08	7.36 ± 0.11	0.44	7.28 ± 0.12	7.24 ± 0.12	0.19
Tras 1 h de VNI	7.37 ± 0.05	7.36 ± 0.10	0.32	7.31 ± 0.08	7.25 ± 0.11	0.005
HCO <sub>3</sub> (mEq/L) A						
A inicio de VNI	22.2 ± 2.3	20.2 ± 3.0	0.001	31.0 ± 3.4	27.4 ± 5.8	0.012
Tras 1 h de VNI	22.3 ± 2.8	19.3 ± 3.7	<0.001	32.0 ± 3.8	25.1 ± 8.6	0.002
Estancia UCI (días)	6 ± 4	15 ± 16	0.001	5 ± 3	13 ± 13	0.010
Estancia Hospital (días)	19 ± 14	21 ± 18	0.51	18 ± 14	24 ± 26	0.32
Entre supervivientes	19 ± 14	26 ± 10	0.055	18 ± 14	28 ± 27	0.099
Mortalidad UCI, n (%)	0 (0%)	34 (50%)	<0.001	0 (0%)	12 (57%)	<0.001
Mortalidad Hospital, n (%)	5 (9%)	23 (49%)	<0.001	5 (8%)	14 (67%)	<0.001
Entre pacientes intubados, n (%) <sup>a</sup>	–	16 (40%)	–	–	12 (63%)	–

Los valores son mostrados como media ± desviación estandar o n (%) IRA insuficiencia respiratoria aguda, VNI ventilación no invasiva, SAPS Simplified Acute Physiology Score, CURB65 Confusion, Elevated Blood Urea Nitrogen, Respiratory Rate and Blood Pressure plus Age >65 years, SOFA Sepsis-Related Organ Failure Assessment, UCI unidad de cuidados intensivos, SDRA síndrome de distrés respiratorio agudo <sup>a</sup> Los restantes 9 pacientes murieron sin intubar al existir orden de no intubación.

**5.2.6.3** Tabla 3 Análisis multivariante de variables independientes asociadas con fracaso de VNI en la población general

	OR Adj.	IC 95%	p	AUC	punto corte óptimo	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Likelihood ratio	
								Positivo	Negativo
SOFA máximo durante VNI	1.442	1.187–1.753	<0.001	0.86	≥7	81	80	4.08	0.24
Empeoramiento infiltrado Radiológico 24 h tras VNI	84.23	16.74–423.8	<0.001	–	–	77	86	5.58	0.27
Frecuencia cardíaca 1 h tras VNI min <sup>-1</sup>	1.064	1.029–1.100	0.002	0.68	≥104	63	67	1.93	0.55
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ratio 1 h tras inicio VNI	0.980	0.965–0.996	0.012	0.78	≤144	53	91	5.58	0.52
HCO <sub>3</sub> 1 h tras inicio VNI, mEq/L	0.802	0.711–0.905	<0.001	0.77	<23	67	68	2.72	0.48

OR Adj. Odds Ratio ajustada, IC intervalo de confianza, SOFA Sepsis-Related Organ Failure Assessment, AUC area bajo la curva

**5.2.6.4.** Tabla 4 Variables asociadas con mortalidad hospitalaria en pacientes con IRA de “novo” y con previa enfermedad cardiaca o respiratoria

	IRA “De novo”			Previa enfermedad cardiaca o respiratoria		
	Vivo (n = 74)	Muerto (n = 28)	p	Vivo (n = 63)	Muerto (n = 19)	p
Edad (años)	58 ± 19	73 ± 11	<0.001	71 ± 11	76 ± 7	0.024
SAPS-II	39 ± 12	50 ± 15	<0.001	43 ± 12	57 ± 17	<0.001
CURB65	2.2 ± 0.9	3.1 ± 1.1	<0.001	2.5 ± 0.8	3.5 ± 0.9	<0.001
Score SOFA Máximo durante estancia UCI	6.3 ± 3.2	13.3 ± 4.9	<0.001	5.5 ± 2.3	11.9 ± 5.3	<0.001
Fracaso VNI, n (%)	24 (32%)	23 (82%)	<0.001	7 (11%)	14 (74%)	<0.001
Hallazgos Radiológicos, n (%)						
Afectación Bilateral	24 (32%)	13 (46%)	0.28	8 (13%)	7 (37%)	0.037
Empeoramiento infiltrado pulmonar 24 h Tras inicio VNI	23 (31%)	18 (44%)	0.003	17 (27%)	8 (47%)	0.20
Criterio SDRA, n (%)	22 (30%)	13 (46%)	0.18	8 (13%)	7 (37%)	0.037
Drogas vasoactivas a inicio de VNI, n (%)	20 (27%)	11 (39%)	0.34	8 (13%)	11 (58%)	<0.001
Score Coma Glasgow ≤12: n (%)						
A inicio VNI	3 (4%)	5 (18%)	0.034	13 (21%)	7 (37%)	0.22
Tras 1 h de VNI	2 (3%)	3 (11%)	0.13	8 (13%)	5 (26%)	0.17
Frecuencia respiratoria, respiraciones/min Tras 1 h de VNI	31 ± 7	33 ± 5	0.026	29 ± 3	32 ± 5	0.054
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)						
A inicio VNI	132 ± 33	112 ± 32	0.006	134 ± 30	143 ± 54	0.49
Tras 1 h de VNI	167 ± 41	144 ± 35	0.011	175 ± 33	176 ± 66	0.95
pH arterial						
A inicio VNI	7.38 ± 0.09	7.34 ± 0.12	0.080	7.28 ± 0.11	7.24 ± 0.13	0.32
Tras 1 h de VNI	7.38 ± 0.06	7.34 ± 0.10	0.11	7.30 ± 0.09	7.28 ± 0.10	0.27
HCO <sub>3</sub> (mEq/L) A						
VNI al inicio	22 ± 3	20 ± 3	0.053	31 ± 3	28 ± 6	0.058
Tras 1 h de VNI	22 ± 3	19 ± 4	0.003	32 ± 4	25 ± 9	0.002

Valores son expresados como media ± desviación estándar o n (%). Variables con p < 0.10 son mostradas en esta tabla. VNI ventilación no invasiva, SAPS Simplified Acute Physiology Score, APACHE Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, CURB65 Confusion, Elevated Blood Urea Nitrogen, Respiratory Rate and Blood Pressure plus Age > 65 years, SOFA Sepsis-Related Organ Failure Assessment, ICU unidad de cuidados intensivos, SDRA síndrome de distrés respiratorio agudo

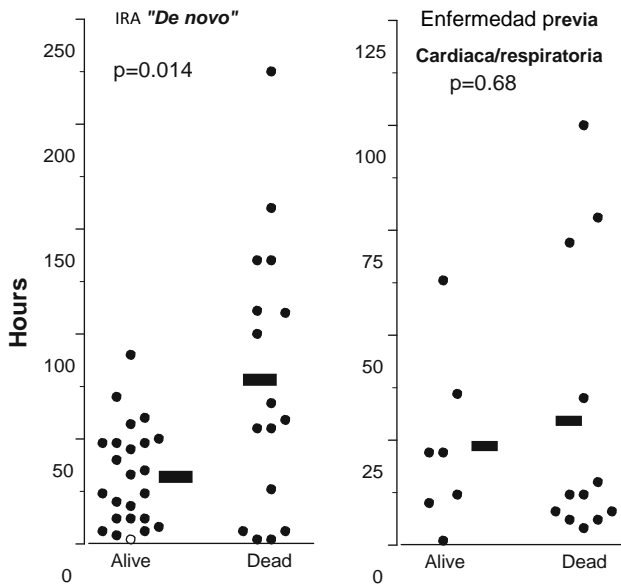
**5.2.6.5** Tabla 5 Análisis multivariante de variables independientes asociadas con mortalidad hospitalaria en población general

	OR Aj	IC 95%	p	AUC	Punto corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Likelihood ratio	
								Positivo	Negativo
SOFA máximo estancia UCI	1.342	1.158–1.556	<0.001	0.86	≥12	68	95	13.3	0.34
Fracaso VNI	6.78	1.65–27.95	0.008	–	–	79	77	3.48	0.27
Edad (años)	1.118	1.056–1.185	<0.001	0.68	≥72	72	57	1.68	0.49

OR Adj. Odds Ratio ajustada, IC intervalo de confianza, SOFA Sepsis-Related Organ Failure Assessment, AUC area bajo la curva

## 5.2.7 Figuras

**5.2.7.1 Figura 1** Duración de la ventilación no invasiva en pacientes que precisan intubación y sobreviven o mueren en el hospital. En el panel de la izquierda los pacientes con insuficiencia respiratoria “de novo”. En el panel de la derecha con enfermedad respiratoria o cardiaca previa. Barras horizontales representan valores medios de los supervivientes y no supervivientes para pacientes intubados de cada grupo



## **5.3 Artículo 3**

### **5.3.1 Título**

Ventilación no invasiva en la insuficiencia respiratoria hipercápica aguda causado por Síndrome de Hipoventilacion-Obesidad y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

### **5.3.2 Objetivo**

En la actualidad, el tratamiento de la exacerbación severa del paciente EPOC se realiza mediante ventilación no invasiva (VNI). Múltiples ensayos controlados y aleatorizados han demostrado que la aplicación de VNI en estos pacientes disminuye la necesidad de intubación endotraqueal, estancia y mortalidad hospitalaria. Sin embargo, no existen estudios bien diseñados que hayan valorado la eficacia de la VNI en el paciente con síndrome hipoventilacion secundario a obesidad (SHO) con exacerbación aguda, limitándose los datos disponibles a series de casos, muchas veces retrospectivas, con poco número de pacientes. 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.

El objetivo del presente estudio es comparar la efectividad de la VNI en dos grupos de pacientes, SHO y EPOC, con insuficiencia respiratoria crónica agudizada debido a una exacerbación severa de su enfermedad.

### **5.3.3 Métodos**

#### **Pacientes**

Estudiamos de forma prospectiva todos los pacientes que de forma consecutiva ingresan debido a insuficiencia respiratoria crónica agudizada debido a SHO o EPOC, en la UCI de 18 camas del Hospital Universitario Morales Meseguer, desde enero de 1997 a diciembre de 2010. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de nuestra institución y el consentimiento informado fue obtenido de todos los pacientes o de sus familiares más cercanos.

Incluimos a pacientes con insuficiencia respiratoria crónica agudizada definida por la presencia de  $\text{pH} < 7.35$  y  $\text{PaCO}_2 > 45$  mmHg, en una gasometría arterial realizada tras el tratamiento inicial, que presentaban diagnóstico de SHO y/o EPOC. La definición de SHO incluía la presencia de un índice de masa corporal (IMC)  $> 30$   $\text{kg/m}^2$ , la presencia de una gasometría previa al ingreso con  $\text{PaCO}_2 > 45$  mmHg en el paciente despierto, y la exclusión de otras causas de hipoventilación por historia clínica, examen clínico, estudios radiológicos y espirométricos. En caso de no existir una gasometría previa al ingreso, se precisaba la demostración de hipercapnia en una gasometría arterial previa al alta en paciente estabilizado. La definición de EPOC se realizaba siguiendo las directrices vigentes en cada momento. A los pacientes estabilizados durante su estancia en planta se les indicaba una espirometría antes del alta a domicilio. Los criterios de exclusión eran la presencia de otra etiología del fracaso respiratorio, la presencia de neumonía, neumotórax o edema agudo de pulmón como causa de descompensación y la presencia de otros criterios previamente publicados. Todos los pacientes EPOC recibieron tratamiento con broncodilatadores nebulizados y corticoides sistémicos. Los pacientes con SHO solo recibieron broncodilatadores si presentaban sibilancias/roncus en la auscultación pulmonar. Los 2 grupos recibieron antibióticos si existía sospecha de infección bacteriana, y diuréticos si presentaban edema periférico.

#### Protocolo de VNI.

Los criterios de iniciación de VNI fueron disnea moderada-grave acompañada de frecuencia respiratoria mayor de 25 respiraciones por minuto, presencia de trabajo respiratorio definido por la contracción activa de la musculatura accesoria respiratoria y alteración del intercambio gaseoso (acidosis respiratoria con  $\text{pH}$  arterial  $< 7.35$ ). El tratamiento ventilatorio se realizó mediante ventiladores específicos para VNI (BiPAP ST-D y VISION Ventilatory Support System. Respironics, Inc., Murrysville). Todos los pacientes recibieron VNI en modo doble nivel de presión (BiPAP). El protocolo utilizado fue similar en ambos grupos de pacientes. En todos los casos se inició mediante la aplicación de una mascarilla facial, utilizándose la máscara nasal opcionalmente si el paciente no toleraba la máscara facial. La presión positiva de la vía aérea (IPAP) inicial fue 12  $\text{cmH}_2\text{O}$  y el nivel se elevaba 2-3  $\text{cmH}_2\text{O}$  si el paciente lo toleraba, sin exceder

25 cmH<sub>2</sub>O. La presión positiva de la vía aérea espiratoria (EPAP) se iniciaba con 5 cmH<sub>2</sub>O y se elevaba 1-2 cmH<sub>2</sub>O si lo precisaba para mejorar la hipoxemia. La FiO<sub>2</sub> utilizada fue la necesaria para mantener una SpO<sub>2</sub> > 92% o una PaO<sub>2</sub> > 65 mmHg. Si la VNI fracasaba, el paciente era intubado y si el paciente declinaba la intubación endotraqueal, la VNI se mantenía. Análisis de los gases arteriales fueron obtenidos en todos los pacientes antes de conectar al ventilador y tras 1 hora de VNI.

Efectividad de la técnica.

Se consideró que la VNI tenía éxito si se evitaba la intubación endotraqueal del paciente con recuperación total de conciencia y era dado de alta vivo de la UCI, permaneciendo con vida y consciente en la planta de hospitalización, sin disnea, al menos 24 horas tras su alta de la unidad. La falta de respuesta a la terapia no invasiva ocurría cuando el paciente experimentaba un empeoramiento del intercambio gaseoso o incremento de la disnea a pesar de la optimización de la VNI, necesitando ser intubado o se producía la muerte. Fracaso tardío de la VNI fue definido como un nuevo episodio de insuficiencia respiratoria con acidosis respiratoria al menos 48 horas tras la estabilización inicial.

VARIABLES MEDIDAS.

Al inicio de la terapia con VNI, se recogieron variables demográficas, clínicas y analíticas. A todos los pacientes al ingreso se les calculaba el IMC. El peso del paciente mediante una cama-bascula previamente calibrada y la medición de la talla se realizaban con el paciente en decúbito supino mediante una cinta métrica. Tras la fase aguda, si el paciente sobrevivía, la altura se comprobaba mediante un tallímetro en posición erecta. El grado de severidad del paciente y el grado de fallo orgánico se realizaba mediante la medición del índice Simplified Acute Physiology Score (SAPS)-II al ingreso en UCI y mediante el índice Sequential Organ Failure Assessment diariamente. Los pacientes dados de alta a domicilio fueron seguidos durante 1 año por contacto telefónico y comprobación de ingreso hospitalario en el sistema informático del hospital, para determinar el estado clínico (vivo/muerto) y si había reingresado en el hospital tras ser dado de alta.



## Análisis estadístico.

Las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar, y las categóricas como número y porcentajes. Las medias fueron comparadas mediante la prueba T de Student para datos independientes y la prueba T para datos apareados de cada paciente antes y después de aplicar el tratamiento ventilatorio. Análisis de supervivencia fue realizado para comparar el reingreso y mortalidad al año de seguimiento aplicando la prueba de Log-rank entre los dos grupos analizados. Se realiza análisis de regresión de Cox, ajustado por variables de confusión. Todos los análisis se han realizado de forma bilateral y un valor  $p < 0.05$  ha sido considerado significativo. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete informático SPSS versión 18.0 para Windows.

### 5.3.4 Resultados

#### Pacientes

Durante el periodo de estudio han ingresado en UCI 3075 pacientes con insuficiencia respiratoria precisando VNI, de ellos 543 (18%) con diagnóstico de EPOC y 173 (6%) SHO. La tabla 1 muestra las características de los pacientes de ambos grupos. Los pacientes con SHO presentan mayor edad, predominio de género femenino y un mayor IMC que el grupo EPOC, en estos últimos la presencia de tabaquismo activo fue más frecuente. Los valores de la espirometría forzada también difieren claramente en los dos grupos, mostrando un patrón obstructivo el grupo EPOC y no obstructivo el grupo SHO. El resto de variables fueron similares en ambos grupos.

#### Parámetros fisiológicos

Los valores de los parámetros hemodinámicos, respiratorios y neurológicos al inicio y tras 1 hora de VNI están mostrados en la tabla 2. Los pacientes presentaban basalmente, hipercapnia grave y acidosis respiratoria con disminución de la oxigenación, e incremento de la frecuencia respiratoria y cardiaca. Excepto el bicarbonato sérico, el resto de parámetros mejora a la hora de iniciada la VNI. Entre los dos grupos, no existen diferencias significativas de ningún parámetro excepto en la frecuencia respiratoria y bicarbonato sérico tras una hora de VNI.

#### Parámetros ventilatorios y complicaciones derivadas de la VNI

El tipo de ventilador, las condiciones ventilatorias, la duración de la VNI y la frecuencia de complicaciones fue similar en ambos grupos (tabla 3)

#### Pronóstico de los pacientes

Los pacientes con SHO tenían menor tasa de fracaso tardío de VNI, menos reingresos en UCI, y menor mortalidad en UCI y en el hospital, así como menor PaCO<sub>2</sub> al alta del hospital que los pacientes con EPOC. No había diferencia en la tasa de fracaso de la VNI (tabla 4). Sin embargo, la tasa y momento de intubación endotraqueal, la gravedad del fracaso de sistema

orgánico durante la estancia en UCI y la duración en la estancia fue similar en ambos grupos.

De los 610 pacientes dados de alta vivos del hospital, se pudo comprobar el estado de todos, menos en 10 pacientes (6 EPOC y 4 con SHO) al año de evolución. En los pacientes analizados, la CPAP nocturna nasal domiciliaria fue más frecuente en pacientes con SHO, mientras que la VNI domiciliaria fue similar en ambos grupos. La tasa de reingreso en el periodo de seguimiento fue similar (figura 1), pero la supervivencia al año fue mayor en SHO (odds ratio 1.83; IC-95% 1.24-2.69;  $p = 0,002$ ) [Figura 2]. Sin embargo, tras ajustar por variables de confusión, la supervivencia de los pacientes con SHO no difiere de forma significativa (odds ratio 1,41; IC-95%=0,70-2,83;  $p = 0.34$ ). En pacientes con SHO, los reingresos al año fueron más frecuentes en aquellos con CPAP domiciliaria o VNI. Sin embargo, tras ajustar por variables de confusión, los reingresos domiciliarios no son mayores en aquellos tratados de esta forma.

#### Comparación de los pacientes con EPOC con o sin obesidad

La prevalencia de síndrome de apnea-hipoapnea del sueño fue mayor, y la tasa de fracaso tardío de VNI, fue menor, en pacientes con EPOC y obesidad, con menos reingresos hospitalarios al año, comparado con EPOC no obesos. El resto de resultados fueron similares en estos dos grupos de pacientes (Tabla 5 y Figura 3). CPAP nocturna nasal domiciliaria y VNI fueron más frecuentes en los EPOC con obesidad.

### 5.3.5 Conclusiones

Las conclusiones más importantes de este trabajo son:

Nuestro estudio recoge la serie más extensa de pacientes con SHO y EPOC tratados con VNI por fracaso respiratorio agudo

Los pacientes con síndrome de hipoventilación, obesidad y agudización grave de la insuficiencia respiratoria pueden ser tratados de forma efectiva con VNI, mediante un protocolo similar a los de los pacientes EPOC

Los dos grupos de pacientes, con una gravedad similar en el fallo respiratorio, tienen un porcentaje de éxito muy elevado, con complicaciones frecuentes relacionadas con el soporte ventilatorio, pero en general poco graves

La mortalidad hospitalaria fue menor en los pacientes con SHO que en los que padecían EPOC.

La evolución al año de seguimiento muestra un buen pronóstico de los pacientes sobre todo de los que presentaban SHO

Los pacientes EPOC con obesidad tenían menor tasa de reingresos que los EPOC no obesos.

## 5.3.6 Tablas

### 5.3.6.1 TABLA 1. Características de los pacientes al ingreso

	EPOC (n = 543)	SHO (n = 173)	P
Edad, años	71 ± 10	74 ± 11	0.001
Sexo, H/M	477/66	39/134	<0,001
Índice Masa Corporal, kg/m <sup>2</sup>	30 ± 4	42 ± 6	<0,001
Rango	(20–46)	(34–57)	
SAPS II	42 ± 11	40 ± 11	0.089
Procedencia, n (%)			0.85
Área de Urgencia	361 (67)	113 (65)	
Planta	182 (33)	60 (35)	
Fumador activo, n (%)	145 (27)	13 (8)	<0,001
Orden de no intubación, n (%)	161 (30)	48 (28)	0.70
FEV <sub>1</sub>			
Mililitros	892 ± 233	2,051 ± 433	<0,001
% pred.	29 ± 7	68 ± 9	<0,001
FVC			
Mililitros	2,431 ± 395	2,535 ± 577	0.13
% pred.	57 ± 6	75 ± 10	0.004
FEV <sub>1</sub> /FVC, % pred.	37 ± 9	81 ± 5	<0,001
Índice Charlson	3 ± 1.6	2.9 ± 1.3	0.70
Función Cardíaca <sup>†</sup>			
Dilatación ventrículo derecho, n (%)	42 (21)	16 (23)	0.80
Disfunción diastólica ventrículo izquierdo, n (%)	49 (24)	19 (28)	0.70
Fracción eyección ventrículo izquierdo, %	52 ± 11	50 ± 12	0.24
Enfermedad cardíaca crónica, n (%)	106 (20)	32 (19)	0.85
Diabetes mellitus, n (%)	175 (32)	69 (40)	0.079
SAHS, n (%) <sup>‡</sup>	150 (28)	143 (83)	<0,001
Índice Apnea-hipoapnea, h <sup>-1</sup>	24 ± 13	30 ± 14	<0,001
CT-90, %	26 ± 16	34 ± 19	<0,001
Oxígeno domiciliario previo, n (%)	251 (46)	68 (39)	0.13
VNI domiciliaria previa NIV, n (%)	61 (11)	16 (9)	0.43
Ingreso previo en UCI, n (%)	385 (71)	112 (65)	0.15
Ingreso hospital en el año previo, n (%)	231 (43)	59 (34)	0.060
Cause de exacerbación, n (%)			0.31
Infección respiratoria	388 (72)	117 (68)	
Cardíaca	65 (12)	23 (13)	
Cirugía	15 (3)	5 (3)	
Trauma	11 (2)	6 (3)	
Drogas depresoras de consciencia	7 (1)	8 (5)	
Infección no respiratoria	5 (1)	2 (1)	
Otras	6 (1)	1 (1)	
Desconocida	46 (9)	11 (6)	

Definición de abreviaturas: EPOC = Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CT-90 = % de tiempo de polisomnografía con saturación arterial de oxígeno menor del 90%; UCI = unidad de cuidados intensivos; VNI = ventilación no invasiva; SHO = síndrome de hipoventilación obesidad; SAHS = síndrome de apnea-hipoapnea del sueño; SAPS II = Simplified Acute Physiologic Score II.

\* Valores numéricos están expresados como media ± desviación estándar.

<sup>†</sup>Ecocardiografía fue realizada en 202 (37%) pacientes con EPOC y 69 (40%) pacientes con SHO.

<sup>‡</sup>Diagnóstico de SAHS, fue realizado por observación en historia clínica del estudio polisomnográfico. Índice CT-90 estuvo disponible en 144 (96%) pacientes con EPOC y 133 (93%) pacientes con SHO.

**5.3.6.2 TABLA 2.** Parámetros respiratorios, hemodinámicos y neurológicos antes del inicio y tras 1 hora de tratamiento con ventilación no invasiva

	EPOC (n = 543)	SHO (n = 173)	P †
Frecuencia cardiaca, min <sup>-1</sup>			
Al inicio de VNI	100 ± 20	101 ± 21	0.44
Tras 1 h de VNI	97 ± 19	98 ± 20	0.57
P‡	<0.001	<0.001	
Presión arterial media, mm Hg			
Al inicio de VNI	85 ± 16	84 ± 16	0.20
Tras 1 h de VNI	80 ± 15	78 ± 14	0.27
P‡	<0.001	<0.001	
Frecuencia respiratoria, min <sup>-1</sup>			
Al inicio de VNI	31 ± 8	30 ± 9	0.11
Tras 1 h de VNI	28 ± 5	27 ± 4	0.002
P‡	<0.001	<0.001	
pH arterial			
Al inicio de VNI	7.22 ± 0.08	7.22 ± 0.08	0.79
Tras 1 h de VNI	7.26 ± 0.07	7.27 ± 0.07	0.17
P‡	<0.001	<0.001	
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> , mm Hg			
Al inicio de VNI	174 ± 41	171 ± 40	0.38
Tras 1 h de VNI	198 ± 39	197 ± 42	0.87
P‡	<0.001	<0.001	
PaCO <sub>2</sub> , mm Hg			
Al inicio de VNI	86 ± 22	84 ± 18	0.34
Tras 1 h de VNI	77 ± 21	75 ± 18	0.17
P‡	<0.001	<0.001	
HCO <sub>3</sub> , mEq/L			
Al inicio de VNI	32 ± 2	31 ± 2	,0.001
Tras 1 h de VNI	32 ± 3	31 ± 3	0.002
P value‡	0.80	0.64	
Escala coma Glasgow			
Al inicio de VNI	12.5 ± 3.5	12.5 ± 3.1	0.81
Tras 1 h de VNI	14 ± 2.1	14 ± 2.2	0.95
P‡	<0,001	<0.001	

Definición de abreviaturas: EPOC = Enfermedad pulmonar obstructiva crónica;;VNI = ventilación no invasiva; SHO = síndrome hipoventilacion obesidad; \* Valores son expresados como media ± desviación estándar

†Comparison entre EPOC y SHO

‡ Comparison entre valores obtenidos al inicio y tras 1 hora de VNI

### 5.3.6.3 TABLA 3. Características ventilatorias y complicaciones relacionadas con la ventilación no invasiva

	EPOC (n = 543)	SHO (n = 173)	p
Tipo de ventilador			0.60
BiPAP ST/D	238 (44)	73 (42)	
BiPAP VISION	303 (56)	102 (58)	
IPAP Máxima, cm H <sub>2</sub> O	18.6 ± 3.5	18.4 ± 3.5	0.45
EPAP Máxima, cm H <sub>2</sub> O	7.5 ± 1.3	7.2 ± 1.1	0.011
Duración VNI, d	2.8 ± 1.8	3 ± 2	0.13
Duración VNI, h <sub>r</sub>	41 ± 25	42 ± 27	0.56
Complicaciones de VNI, n (%)	206 (38)	75 (43)	0.24
Lesión cutánea	166 (31)	63 (36)	0.18
Irritación ocular	71 (13)	23 (13)	>0.99
Claustrofobia	52 (10)	16 (9)	>0.99
Distensión gástrica	19 (4)	6 (4)	>0.99
Vomito	3 (1)	0	>0.99
Aspiración bronquial	1 (0.2)	0	>0.99
Tapón moco	1 (0.2)	0	>0.99
Neumotórax	5 (1)	0	0.34
Neumonía Nosocomial	6 (1)	1 (1)	.0.99
Intolerancia total de VNI	8 (2)	2 (1)	>0.99

### 5.3.6.4 TABLA 4. Resultados de los pacientes

	EPOC (n = 543)	SHO (n = 173)	P
Fracaso VNI, n (%)	59 (11)	11 (6)	0.11
Intubación endotraqueal, n (%)	23 (4)	7 (4)	>0.99
Tiempo entre inicio de VNI y IET, d	1.8 ± 1.4	2.7 ± 4.5	0.61
Fracaso tardío de VNI, n (%)	67 (13)	12 (7)	0.037
Reingreso en UCI, n (%)	24 (5)	1 (1)	0.023
SOFA máximo durante estancia en UCI	5.2 ± 3.1	5.1 ± 2.7	0.64
Estancia UCI, d	4 ± 8	4 ± 4	0.93
Estancia hospital, d	15 ± 13	16 ± 10	0.32
Paco <sub>2</sub> al alta del hospital, mm Hg	58 ± 6	53 ± 4	<0.001
Mortalidad UCI, n (%)	42 (8)	2 (1)	0.003
Mortalidad hospital, n (%)	96 (18)	10 (6)	<0.001
Causas de muerte hospital			0.095
Insuficiencia respiratoria†	76 (79)	5 (50)	
Shock-fallo orgánico múltiple	20 (21)	5 (50)	
Terapias respiratorias durante el año tras ingreso hospitalario‡			
CPAP nasal nocturna domiciliaria, n (%)	18 (4)	71 (45)	<0.001
VNI domiciliaria, n (%)	52 (12)	16 (10)	0.66

Definición de abreviaturas: EPOC = Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; IET: intubación endotraqueal; UCI: unidad de cuidados intensivos; VNI = ventilación no invasiva; SHO = síndrome hipoventilación obesidad; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment.\* Valores son expresados como media ± desviación estándar

†Muerte tras hipoxemia progresiva o hipercápnia sin otro fracaso de sistema orgánico principal

‡Datos de 600 pacientes dados de alta vivos y seguidos durante 1 año tras el ingreso hospitalario. CPAP nasal nocturna domiciliaria o VNI fueron indicadas por los médicos que atendía al paciente



### 5.3.6.5 TABLA 5. Comparación entre pacientes con EPOC con y sin obesidad

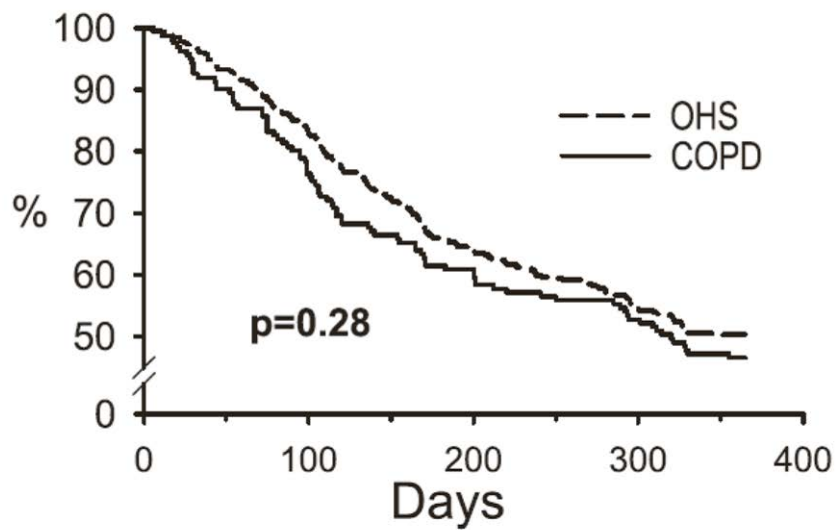
	EPOC no obeso (n = 359)	EPOC obeso (n = 184)	P
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	27 ± 2	34 ± 4	<0.001
SAHS, n (%)	52 (15)	98 (53)	<.0.001
Fracaso VNI, n (%)	43 (12)	16 (9)	0.31
Fracaso tardíoVNI, n (%)	52 (16)	15 (9)	0.045
Reingreso en UCI, n (%)	17 (5)	7 (4)	0.78
Estancia UCI, d	4 ± 4	4 ± 12	0.71
Estancia hospital, d	15 ± 10	16 ± 17	0.35
Mortalidad UCI, n (%)	28 (8)	14 (8)	>0.99
Mortalidad hospital, n (%)	70 (20)	26 (14)	0.15
Terapias respiratorias durante el año tras			
Ingreso hospital †			
CPAP nasal nocturna domiciliaria, n (%)	6 (2)	12 (8)	0.009
VNI domiciliaria, n (%)	27 (9)	25 (16)	0.054

Definición de abreviaturas: EPOC = Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; UCI: unidad de cuidados intensivos; VNI = ventilación no invasiva; SAHS = síndrome apnea-hipoapnea del sueño\* Valores son expresados como media ± desviación estándar

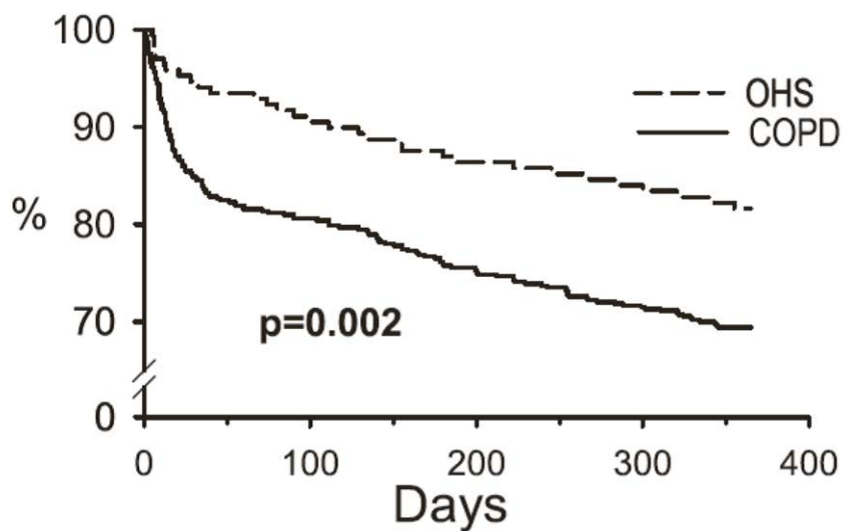
†Datos son de 439 pacientes con EPOC dados de alta vivos y seguidos durante 1 año tras el ingreso hospitalario

### 5.3.7 Figuras

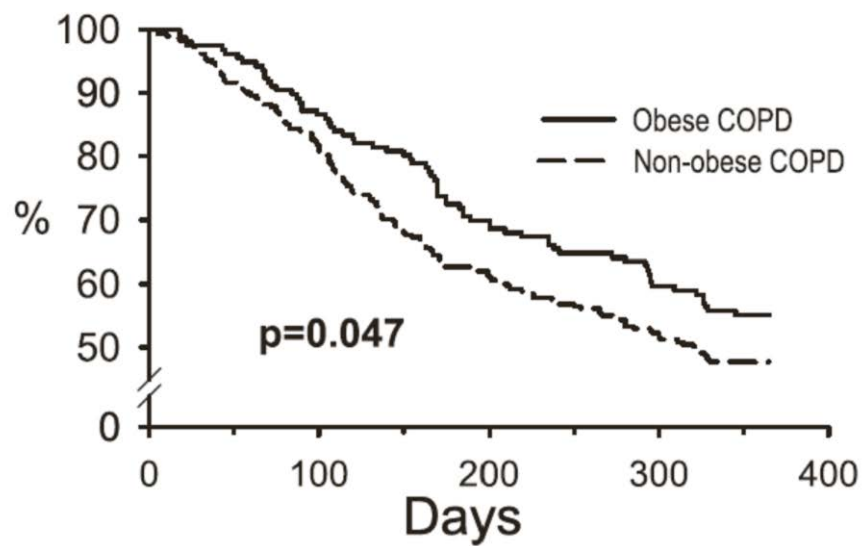
**5.3.7.1 Figura 1.** Probabilidad de permanecer libre de reingreso hospitalario durante el seguimiento de 1 año en la población total. EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SHO = síndrome de hipoventilación obesidad.



**5.3.7.2 Figura 2.** Supervivencia de los pacientes durante el seguimiento de 1 año. EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SHO = síndrome de hipoventilación obesidad.



**5.3.7.3 Figura 3.** Probabilidad de permanecer libre de reingreso hospitalario durante el seguimiento de 1 año en pacientes con EPOC con y sin obesidad. EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica



## 6. Conclusiones Finales

- En el fracaso postextubación, nuestro estudio demuestra que, el uso precoz de la ventilación no invasiva, tiene un efecto beneficioso en los pacientes con desordenes respiratorios crónicos que, presentan hipercapnia durante la prueba de respiración espontanea, con disminución de mortalidad a los 90 días

- La insuficiencia respiratoria aguda debido a neumonía grave adquirida en la comunidad, puede ser tratada de forma efectiva con ventilación no invasiva, con mayor probabilidad de éxito en los pacientes con afectación cardiorespiratoria previa

- Los pacientes con síndrome de hipoventilación obesidad que presentan agudización grave de su insuficiencia respiratoria, pueden ser tratados de forma efectiva con ventilación no invasiva, mediante un protocolo similar al utilizado en los enfermos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, con un porcentaje de éxito muy elevado y con buen pronóstico al año

# Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: randomised controlled trial

*Miquel Ferrer, Jacobo Sellarés, Mauricio Valencia, Andres Carrillo, Gumersindo Gonzalez, Joan Ramon Badia, Josep Maria Nicolas, Antoni Torres*

## Summary

**Background** Non-invasive ventilation can prevent respiratory failure after extubation in individuals at increased risk of this complication, and enhanced survival in patients with hypercapnia has been recorded. We aimed to assess prospectively the effectiveness of non-invasive ventilation after extubation in patients with hypercapnia and as rescue therapy when respiratory failure develops.

**Methods** We undertook a randomised controlled trial in three intensive-care units in Spain. We enrolled 106 mechanically ventilated patients with chronic respiratory disorders and hypercapnia after a successful spontaneous breathing trial. We randomly allocated participants by computer to receive after extubation either non-invasive ventilation for 24 h (n=54) or conventional oxygen treatment (n=52). The primary endpoint was avoidance of respiratory failure within 72 h after extubation. Analysis was by intention to treat. This trial is registered with [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), identifier NCT00539708.

**Findings** Respiratory failure after extubation was less frequent in patients assigned non-invasive ventilation than in those allocated conventional oxygen therapy (8 [15%] vs 25 [48%]; odds ratio 5·32 [95% CI 2·11–13·46];  $p < 0·0001$ ). In patients with respiratory failure, non-invasive ventilation as rescue therapy avoided reintubation in 17 of 27 patients. Non-invasive ventilation was independently associated with a lower risk of respiratory failure after extubation (adjusted odds ratio 0·17 [95% CI 0·06–0·44];  $p < 0·0001$ ). 90-day mortality was lower in patients assigned non-invasive ventilation than in those allocated conventional oxygen ( $p = 0·0146$ ).

**Interpretation** Early non-invasive ventilation after extubation diminished risk of respiratory failure and lowered 90-day mortality in patients with hypercapnia during a spontaneous breathing trial. Routine implementation of this strategy for management of mechanically ventilated patients with chronic respiratory disorders is advisable.

<http://search.proquest.com/health/docview/199039076/fulltextPDF/7C348726D79346B5PQ/1?accountid=50037>

## Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure

**Abstract** *Purpose:* The use of non-invasive ventilation (NIV) in severe acute respiratory failure (ARF) due to community-acquired pneumonia (CAP) is controversial, and the risk factors for NIV failure in these patients are not well known. We assessed the characteristics and predictors of outcome of patients with CAP and severe ARF treated with NIV. *Methods:* We prospectively assessed 184 consecutive patients; 102 had “de novo” ARF, and 82 previous cardiac or respiratory disease. We defined successful NIV as avoidance of intubation and intensive care unit (ICU) survival at least 24 h in the ward. We assessed predictors of NIV failure and hospital mortality in multivariate analyses. *Results:* Patients with “de novo” ARF failed NIV more frequently than patients with previous cardiac or respiratory disease (47, 46% versus 21, 26%,  $p = 0.007$ ). Worsening radiologic infiltrate 24 h after admission, maximum Sepsis-Related Organ Failure Assessment (SOFA) score and, after 1 h of NIV, higher heart rate and lower  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  and bicarbonate

independently predicted NIV failure. Likewise, maximum SOFA, NIV failure and older age independently predicted hospital mortality. Among intubated patients with “de novo” ARF, NIV duration was shorter in hospital survivors than non-survivors ( $32 \pm 24$  versus  $78 \pm 65$  h,  $p = 0.014$ ). In this group, longer duration of NIV before intubation was associated with decreased hospital survival (adjusted odds ratio 0.978, 95% confidence interval 0.962–0.995,  $p = 0.012$ ). This association was not observed in patients with previous cardiac or respiratory disease. *Conclusions:* Successful NIV was strongly associated with better survival. If predictors for NIV failure are present, avoiding delayed intubation of patients with “de novo” ARF would potentially minimise mortality.

**Keywords** Non-invasive ventilation · BiPAP · Acute respiratory failure · Severe community-acquired pneumonia

## **Noninvasive Ventilation in Acute Hypercapnic Respiratory Failure Caused by Obesity Hypoventilation Syndrome and Chronic Obstructive Pulmonary Disease**

*Rationale:* Noninvasive ventilation (NIV) is widely used in episodes of acute hypercapnic respiratory failure (AHRF) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). However, there is no evidence on the efficacy of NIV during similar episodes in obesity hypoventilation syndrome (OHS).

*Objectives:* To compare the efficacy of NIV in episodes of AHRF caused by OHS and COPD.

*Methods:* We prospectively assessed 716 consecutive patients (173 with OHS and 543 with COPD) with AHRF (arterial pH < 7.35 and PaCO<sub>2</sub> > 45 mm Hg) treated with a similar protocol of NIV. We defined successful NIV as avoidance of intubation and intensive care unit survival at least 24 hours in the ward. Hospital survivors were followed for 1 year to assess hospital readmission and survival.

*Measurements and Main Results:* Both groups had similar (mean ± SD) baseline respiratory acidosis (arterial pH, 7.22 ± 0.08; PaCO<sub>2</sub>, 86 ± 21 mm Hg). Patients with OHS were older (74 ± 11 vs. 71 ± 10 yr; *P* < 0.001); were more frequently female (134, 77% vs. 66, 12%; *P* < 0.001); had less late NIV failure (12, 7% vs. 67, 13%; *P* = 0.037); had lower hospital mortality (10, 6% vs. 96, 18%; *P* < 0.001); and had higher 1-year survival (odds ratio, 1.83; 95% confidence interval, 1.24–2.69; *P* = 0.002). However, survival adjusted for confounders (adjusted odds ratio, 1.41; 95% confidence interval, 0.70–2.83; *P* = 0.34), NIV failure (11, 6% vs. 59, 11%; *P* = 0.11), length of stay, and hospital readmission were similar in both groups. Among patients with COPD, obesity was associated with less late NIV failure and hospital readmission.

*Conclusions:* Patients with OHS can be treated with NIV during an episode of AHRF with similar efficacy and better outcomes than patients with COPD.

**Keywords:** noninvasive ventilation; BiPAP; acute hypercapnic respiratory failure; obesity hypoventilation syndrome; chronic obstructive pulmonary disease