



**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
**ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

**Ventilación no Invasiva en el Tratamiento  
de la Insuficiencia Respiratoria Postextubación**

**D. Jesús Cánovas Vera**  
**2016**



**“Aequam memento rebus in  
ardui servare mentem”**

**Horacio (65 AC- 8 AC)**



**A Paula, por ser mi inspiración y mi alegría ,  
por lo buena madre que va a ser.**

**A mis padres, a los que admiro profundamente, por enseñarme  
cada día que sin constancia, trabajo ni sacrificio  
no se obtienen resultados. Ojalá mis hijos  
me admiraran algún día como yo a ellos.**

**A mi hermana Berta, por ser mi mejor amiga y consejera.**



# **AGRADECIMIENTOS**

**A Andrés , por su admirable espíritu de sacrificio, trabajo y preocupación por los demás. Por enseñarme que uno no siempre puede hacer bien su trabajo y sobre todo, por conseguir que aprenda de mis errores.**

**A mis compañeros de la UCI del Morales Meseguer, porque absolutamente de todos he aprendido algo. Por la paciencia que han tenido en enseñarme. Por ser algo más que compañeros.**

**A todos mis compañeros de las distintas UCI por donde he rotado y trabajado, por lo bien que me han acogido y el buen recuerdo que me llevo de todos ellos, algunos, mis amigos.**

**A todos los enfermeros, auxiliares de enfermería y celadores que han trabajado conmigo, por la labor tan importante que tienen cuidando noche y día de pacientes tan complicados como son los pacientes críticos.**

**A mis abuelos allí donde estén, por el cariño con que nos cuidaron mientras vivieron y por su amor incondicional. A mi cuñado Juanma, mis sobrinos, tíos, mi tata y demás familia.**

**A mis amigos de toda la vida, porque han demostrado estar en los buenos y en los malos momentos, porque a efectos prácticos son parte de mi familia. Nos queremos y nos respetamos.**

**A toda la gente que he ido conociendo durante mi carrera musical, porque aunque nunca fui un gran pianista, siempre inventábamos algo para pasar un buen rato.**

**A todos mis maestros y profesores desde Maristas hasta la Universidad, algunos sé que estarían orgullosos.**

**Por la gente que alguna vez apostó por mí incluso dándome segundas oportunidades, por demostrarles que no los iba a defraudar.**

**A Silvio Rodríguez, porque su música es poesía y su arte me ha inspirado desde que tengo uso de la razón.**

**A Dios.....también me ha ayudado y le estamos muy agradecidos.**



## **ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS**



- **1Q:** Primer cuartil
- **3Q:** Tercer cuartil
- **APACHE II:** Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score
- **BiPAP:** Bilevel positive airway pressure. Presión positiva con dos niveles de presión
- **Cols.:** Colaboradores
- **CPAP:** Continuos positive airway pressure. Presión positiva continua en la vía aérea
- **cmH<sub>2</sub>O:** Centímetros de agua
- **CO<sub>2</sub>:** Dioxido de carbono
- **DE:** Desviación estándar
- **EAPc:** Edema agudo de pulmón cardiogénico
- **ECG:** Escala de coma de Glasgow
- **EPOC:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- **EPAP:** Expiration positive airway pressure. Presión positiva al final de la espiración en la vía aérea durante respiración espontánea
- **FC:** Frecuencia cardiaca
- **FR:** Frecuencia respiratoria
- **FiO<sub>2</sub>:** Fracción inspirada de oxígeno
- **IC-95%:** Intervalo de confianza al 95%
- **IPAP:** Inspiration positive airway pressure. Presión positiva en la vía aérea durante la inspiración
- **IRA:** Insuficiencia respiratoria aguda

- **IRC:** Insuficiencia respiratoria crónica
- **IRCA:** Insuficiencia respiratoria crónica agudizada
- **mEq/l:** Mmiliequivalentes por litro
- **MD:** Medicación depresora del sistema nervioso central
- **mg/dl:** Miligramos por decilitro
- **ml/kg:** Mililitros por kilo de peso
- **mmHg:** Milímetros de mercurio
- **n:** Número
- **NYHA:** Clasificación de la insuficiencia cardiaca según la New York Heart Association
- **O2:** Oxígeno
- **ONI:** Orden de no intubación
- **OR:** Odds ratio
- **p:** valor de significación estadística
- **PaCO2:** Presión parcial arterial de dióxido de carbono
- **PaO2:** Presión parcial arterial de oxígeno
- **PAV:** Proportional assist ventilation. Ventilación asistida proporcional
- **PEEP:** Positive expiration end pressure. Presión positiva al final de la espiración
- **PEEPi:** Presión positiva al final de la espiración intrínseca

- **pH:** pH arterial
- **RR:** Riesgo relativo
- **SAS:** Síndrome de apnea del sueño
- **SAPS II:** Simplified Acute Physiology Score II
- **SDOM:** Síndrome de disfunción orgánica múltiple
- **SDRA:** Síndrome de distrés respiratorio del adulto
- **SIDA:** Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
- **SOFA:** Sequential organ failure assessment. Índice de valoración de fallo multiorgánico.
- **TAm:** Presión arterial media
- **UCI:** Unidad de cuidados intensivos
- **VIH:** Virus de la Inmunodeficiencia adquirida en humanos
- **VM:** Ventilación mecánica
- **VMI:** Ventilación mecánica invasiva
- **VNI:** Ventilación mecánica no invasiva
- **V/Q:** Ventilación / Perfusión



# INDICE





I.INTRODUCCIÓN .....	0
I.1. INSUFICIENCIA RESPIRATORIA.....	2
I.1.1. Tipos y etiología.....	3
I.1.2. Manejo de la insuficiencia respiratoria aguda .....	5
I.1.3. Relevancia clínica de la insuficiencia respiratoria aguda.....	7
I.2. VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA.....	9
I.2.1. Inicio de la utilización de la VNI.....	9
I.2.2. Epidemiología del uso de la VNI en la Insuficiencia Respiratoria Aguda.....	11
I.2.3. Mecanismos fisiológicos de la VNI en la Insuficiencia Respiratoria Aguda .....	14
I.2.4. Modos ventilatorios y ventiladores mecánicos para aplicar VNI .....	19
I.2.4.1. Modos Ventilatorios.....	19
I.2.4.2. Ventiladores .....	26
I.2.5. Interfaz ventilador-paciente en VNI .....	32
I.2.5.1. Mascarillas Nasales .....	33
I.2.5.2. Mascarillas Oronasales.....	34
I.2.5.3. Casco o “helmet” .....	35
I.2.6. Ventajas y complicaciones de la VNI .....	37
I.2.6.1. Ventajas de la VNI .....	37
I.2.6.2. Complicaciones de la Ventilación No Invasiva .....	38
I.2.7. Indicaciones y contraindicaciones de la VNI .....	43
I.2.7.1 Indicaciones de la VNI.....	43
I.2.7.2 Reduccion de la mortalidad con la VNI .....	80
I.2.7.3. Contraindicaciones para VNI .....	83
I.3. INSUFICIENCIA RESPIRATORIA POSTEXTUBACION .....	84
I.3.1. Prevalencia de la IRA Postextubación .....	86
I.3.2. Causas de IRA Postextubación.....	88

I.3.2.1. Obstrucción de vía aérea superior tras extubación .....	88
I.3.2.2. Otras causas de distres postextubación.....	90
I.3.3. Repercusión clínica del paciente que requiere reintubación.....	91
I.3.4. Fisiopatología de la IRA Postextubación .....	92
I.3.5. Factores de riesgo para desarrollar IRA Postextubación .....	95
I.3.6. Uso de la Ventilación No Invasiva en el tratamiento de la IRA Postextubación .....	96
I.3.6.1 Estudios a favor del uso de VNI.....	97
I.3.6.2. Estudios en contra del uso de VNI.....	99
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	103
II.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO .....	105
II.2. OBJETIVOS .....	106
III. MATERIAL Y MÉTODOS .....	107
III.1. Selección de Pacientes. ....	109
III.1.1. Criterios de Inclusión.....	109
III.1.2. Criterios de exclusión .....	110
III.2. Tipo de Ventilador, modo ventilatorio e interfaz.....	111
III.3. PROTOCOLO DE VNI .....	112
III.4. FRACASO DE LA VNI.....	116
III.5. TRATAMIENTO COADYUVANTE.....	118
III.6. EFECTIVIDAD DE LA VNI.....	119
III.7. VARIABLES ESTUDIADAS.....	119
III.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	135
IV. RESULTADOS .....	136
IV.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS.....	138
IV.1.1. Pacientes estudiados. ....	138
IV.1.2. Fecha del ingreso .....	141
IV.1.3. 1 Causa que motiva la necesidad de intubación y VM.....	142

IV.1.4. Edad, género, IMC y nivel de gravedad.....	144
IV.1.5. Antecedentes y comorbilidad .....	144
IV.1.6. Procedencia de los pacientes.....	145
IV.1.7. Ventiladores, modos, parámetros ventilatorios y duración de la VNI.....	146
IV.1.8. Parámetros hemodinámicos, respiratorios y gasométricos al inicio y a la hora de aplicación de VNI.....	147
IV.1.9. Estado de la función neurológica.....	148
IV.1.10. Complicaciones relacionadas con VNI .....	149
IV.1.11. Evolución de los pacientes.....	150
IV.1.11.1. Éxito de la VNI y necesidad de intubación endotraqueal tras insuficiencia respiratoria postextubación.....	150
IV.1.11.2. Desarrollo y evolución del síndrome de disfunción orgánica múltiple. .	151
IV.1.11.3. Necesidad de reingreso en UCI y fracaso respiratorio tardío .....	153
IV.1.11.4. Supervivencia de los pacientes y estancia hospitalaria. ....	153
IV.2. ANÁLISIS DE LOS PACIENTES CON INSUFICIENCIA RESPIRATORIA POSTEXTUBACIÓN.	154
IV.2.1. Predictores de éxito de la VNI. Análisis univariante .....	154
IV.2.1.1. Fecha de ingreso.....	154
IV.2.1.2. Causas que motivó la necesidad de VM inicial y resultado de la VNI .....	156
IV.2.1.3. Género, edad , IMC y nivel de gravedad.....	160
IV.2.1.4. Antecedentes y comorbilidad .....	160
IV.2.1.5. Procedencia de los pacientes.....	162
IV.2.1.6. Ventiladores, parámetros ventilatorios y duración de la VNI.....	162
IV.2.1.7. Parámetros neurológicos, hemodinámicos, respiratorios y gasométricos al inicio y a la hora de aplicación de VNI.....	164
IV.2.1.8. Complicaciones relacionadas con la VNI.....	165
IV.2.1.9. Síndrome de disfunción orgánica múltiple .....	167
IV.2.2. Predictores de éxito de la VNI. Análisis multivariante .....	169
IV.2.3. Estancia hospitalaria y mortalidad según el resultado de la VNI .....	169

IV.3. ANALISIS DE LA MORTALIDAD HOSPITALARIA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RESPIRATORIA POSTEXTUBACIÓN.....	171
IV.3.1. Predictores de mortalidad hospitalaria. Análisis univariante .....	171
IV.3.1.1. Fecha de ingreso .....	171
IV.3.1.2. Causas que motivaron la necesidad de VM inicial.....	174
IV.3.1.3. Género, edad, IMC y nivel de gravedad.....	178
IV.3.1.4. Antecedentes y comorbilidad .....	179
IV.3.1.5. Procedencia de los pacientes.....	180
IV.3.1.6. Ventiladores, parámetros ventilatorios y duración de la VNI.....	181
IV.3.1.7. Parámetros neurológicos, hemodinámicos, respiratorios y gasométricos al inicio y a la hora de aplicación de VNI.....	183
IV.3.1.8. Complicaciones relacionadas con la VNI.....	185
IV.3.2. Predictores de mortalidad hospitalaria. Análisis multivariante.....	189
IV.3. 3. Estancia hospitalaria según el estado al alta hospitalaria.....	190
IV.3.4. Relación entre la evolución del paciente y la duración de la VNI en los pacientes que son intubados por fracaso de la misma. ....	190
V. DISCUSIÓN.....	193
V.1. GENERALIDADES .....	195
V.2. PREVALENCIA DE LA IRA POSTEXTUBACIÓN .....	197
V.3. EFECTIVIDAD DE LA VNI EN EL TRATAMIENTO DE LA IRA POSTEXTUBACIÓN .....	201
V.4. SEGURIDAD DEL PACIENTE. COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LA VENTILACIÓN NO INVASIVA .....	205
V.5. FACTORES PREDICTIVOS DEL RESULTADO DE LA VNI EN PACIENTES CON IRA POSTEXTUBACIÓN .....	211
V.6. FACTORES PREDICTIVOS DE MORTALIDAD HOSPITALARIA EN PACIENTES CON IRA POSTEXTUBACIÓN.....	218
V.7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....	224
VI. CONCLUSIONES .....	226
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	230

---

# **I. INTRODUCCIÓN**

---



## I.1. INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

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

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

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

### **I.1.1. Tipos y etiología**

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

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

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

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

- *Bajo contenido de oxígeno en el ambiente.* Fundamentalmente en situaciones de intoxicación por gases inhalados o en aquellas de permanencia en lugares a gran altura sobre el nivel del mar.



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

- Alteración de la interfaz alveolo-vascular. Alteraciones de la difusión pulmonar, disfunción tanto a nivel alveolar (neumonía, edema pulmonar, atelectasia, enfisema... etc.) como vascular (tromboembolismo pulmonar, anemia, desplazamiento sanguíneo del O<sub>2</sub> por otros gases, etc.).

### I.1.2. Manejo de la insuficiencia respiratoria aguda

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

- **Oxigenoterapia convencional.** Mediante la aplicación de un flujo de aire enriquecido en O<sub>2</sub> a través de dispositivos como gafas nasales, mascarillas tipo Venturi o mascarilla con bolsa de reservorio (6).
- **Oxigenoterapia de alto flujo mediante cánula nasal y humificación activa.** Existen nuevos dispositivos respiratorios que permiten calentar y humidificar flujos de aire para su administración a través de una cánula nasal, con los que se puede tolerar flujos muy elevados, en torno a los 40 a

60 litros/minuto. Estos sistemas de alto flujo con cánula nasal y que incluyen un calentador humidificador acoplado ofrecen un modo alternativo de oxigenación eficaz, con elevada experiencia en el tratamiento domiciliario de enfermos con insuficiencia respiratoria crónica, en la IRA posquirúrgica, en medicina intensiva pediátrica pero también de pacientes adultos con IRA, sobre todo en los casos de hipoxemia o disnea refractaria al tratamiento con las tradicionales mascarillas con efecto Venturi, ya que aportan un fracción más constante y elevada de oxígeno, reducen el espacio muerto, generan presión positiva y ofrecen comodidad y tolerabilidad (7,8). Esta modalidad de tratamiento se está imponiendo en los últimos años como una alternativa real en el paciente con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica, mostrando en algunos casos una eficacia mayor que la obtenida con soporte ventilatorio (9).

- **Ventilación mecánica (VM).** El suministro artificial de flujos ventilatorios, con objeto de ayudar de forma parcial o sustituir en su totalidad a la función ventilatoria del aparato respiratorio del individuo enfermo, se produce mediante el establecimiento de un gradiente de presión entre la vía aérea y los alvéolos pulmonares. A su vez, la VM se puede dividir en dos modalidades:
  - **Invasiva (VMI):** Toma el calificativo de “invasiva” pues evita y altera la barrera fisiológica que para la vía respiratoria representa la glotis, mediante la colocación de un tubo endotraqueal. Clásicamente se ha considerado como la principal medida de tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica grave, en el ámbito del paciente crítico, cuando la oxigenoterapia convencional es insuficiente para mantener una adecuada situación clínica y/o gasométrica (10).
  - **No Invasiva (VNI).** Esta modalidad terapéutica se define como aquel soporte ventilatorio en la que la interfaz entre el paciente y el

ventilador prescinde de la necesidad de intubación orotraqueal o la canalización traqueal. De esta forma se evita el principal problema de la VMI, las complicaciones asociadas a la intubación endotraqueal (11), que a su vez condicionan de forma decisiva el pronóstico de los pacientes, especialmente en aquellos individuos afectos de insuficiencia respiratoria crónica y/o con diferentes niveles de inmunosupresión. En los últimos años, la utilización de la VNI con presión positiva se ha ido extendiendo progresivamente desde su ámbito tradicional de aplicación, en la insuficiencia respiratoria crónica (“enfermos neuromusculares y toracógenos”) hasta su empleo actual en la insuficiencia respiratoria aguda de diferentes causas, gracias a su capacidad para reducir la intubación endotraqueal, neumonía nosocomial y mortalidad (11,12). Además, el hecho de que se pueda aplicar tanto con respiradores específicos de VNI como de VMI, amplía la accesibilidad a la técnica por parte del personal sanitario, reforzando así su difusión tanto desde el punto de vista teórico como práctico.

### **I.1.3. Relevancia clínica de la insuficiencia respiratoria aguda**

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

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

Con respecto a la insuficiencia respiratoria crónica, la EPOC es la principal entidad nosológica. En España, la prevalencia en edades comprendidas entre los 40 y los 70 años es del 9,1% (25,26), considerándose una de las enfermedades que consumen mayor cantidad de recursos sanitarios. Los cálculos recientes de la Organización Mundial de la Salud, estiman una prevalencia actual de 210 millones de personas con EPOC en el mundo, con unos 3 millones de muertes relacionadas con la enfermedad durante el año 2005 y vaticinándose que en el 2030 será la cuarta causa de muerte a nivel mundial (27). No obstante, su impacto en términos de mortalidad, en UCI y hospitalaria, es significativamente menor que en el caso de la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica (28,29).

## **I.2. VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA**

### **I.2.1. Inicio de la utilización de la VNI**

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

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

### **I.2.2. Epidemiología del uso de la VNI en la Insuficiencia Respiratoria Aguda**

La epidemiología sobre la utilización de la VNI en el paciente agudo ha sido recientemente revisada por Pierson, sumalizando los resultados obtenidos de encuestas realizadas a médicos o instituciones sobre el uso de VNI, y también analizando los resultados de estudios observacionales (64). En relación con los estudios basados en encuestas, la mayoría realizados en Norteamérica, la disponibilidad de VNI únicamente se encuentra en la mitad de los centros hospitalarios, con un máximo del 98% en el estudio realizado en 81 hospitales de 2 estados norteamericanos (65). Sin embargo las encuestas en que se basan estos datos fueron publicadas entre 1997 y 2006, y es posible que la disponibilidad de utilización de la VNI haya aumentado en los últimos años. En la encuesta más reciente (66) las patologías más frecuentemente subsidiarias de la terapia ventilatoria no invasiva son el edema agudo de pulmón, la exacerbación aguda de EPOC y el síndrome obesidad hipoventilación. En los estudios observacionales se evidencia de nuevo una amplia variabilidad en el uso de VNI según la etiología del paciente.

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



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

Menos estudiado es la disponibilidad y utilización de la VNI en el medio extra-hospitalario. En este sentido una encuesta nacional francesa encuentra que el 91% de las unidades de cuidados intensivos móviles disponen de un dispositivo para administrar terapia no invasiva (modalidad CPAP en el 82% , soporte de presión en 59% y ambos modos ventilatorio en el 50% de los casos). Las patologías subsidiarias de tratar mediante esta técnica ventilatoria no invasiva eran EPOC y edema agudo de pulmón cardiogénico. En el resto de causas de fracaso respiratorio, la utilización de VNI fue muy variable y frecuentemente no adhiriéndose a las recomendaciones vigentes para su utilización (71).

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

Más recientemente se ha publicado los resultados de 3 auditorías prospectivas multicéntricas realizadas en los años 1997, 2002 y 2011 en países francófonos (73). En este análisis se observa un incremento progresivo en el uso de la VNI en el tratamiento de los pacientes, que es más evidente sobre todo en la utilización de la VNI antes de ingresar en UCI, durante el periodo postextubación y en el edema agudo de pulmón cardiogénico. Aunque el uso de este soporte ventilatorio se mantiene estable en el paciente EPOC, se observa un menor uso en pacientes con

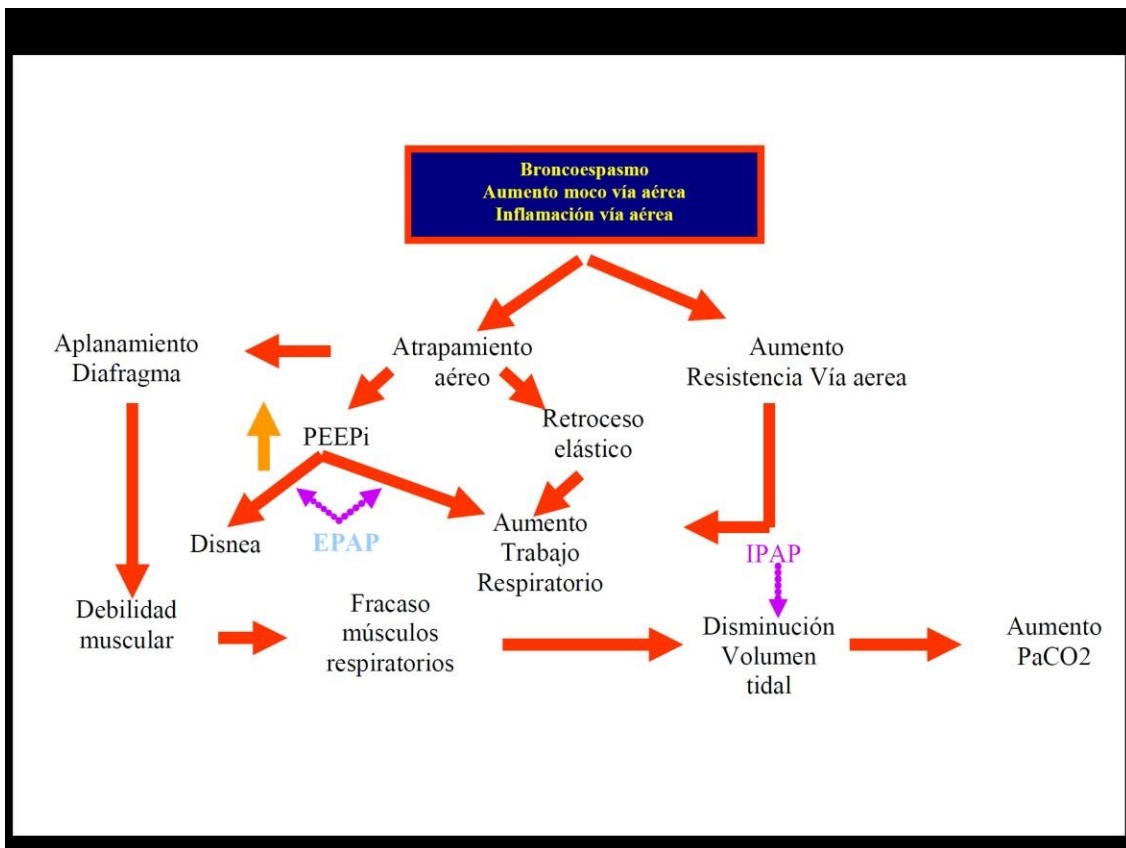
insuficiencia respiratoria de novo. En este último tipo de fallo respiratorio se mantienen las menores tasas de éxito del soporte ventilatorio, y pese a que en el segundo periodo analizado la mortalidad de los pacientes en los que fracasa la técnica se relacionaba con mayor mortalidad, este hecho no se evidencia en el último periodo analizado.

### **I.2.3. Mecanismos fisiológicos de la VNI en la Insuficiencia Respiratoria Aguda**

Los efectos fisiológicos de la VNI en el trabajo respiratorio, patrón ventilatorio, mecanismos del sistema respiratorio y función hemodinámica han sido objeto de una reciente revisión (74). De forma resumida, los principales efectos de la VNI sobre el sistema cardiorrespiratorio, podemos dividirlos según se trate de un paciente con patología respiratoria crónica o aguda.

En los pacientes con patología respiratoria crónica, cuyo paradigma es la exacerbación de la EPOC, el incremento de la resistencia al flujo aéreo y la incapacidad de una espiración completa, antes de una inspiración, producen un nivel elevado de hiperinflación dinámica que provoca una alteración en la geometría de los diafragmas, repercutiendo en su eficacia contráctil y resistencia al esfuerzo. También, pequeños incrementos en la resistencia al flujo aéreo (como los producidos por secreciones respiratorias o broncoespamo) así como un aumento de la demanda ventilatoria (por ejemplo en caso de fiebre o infección), pueden producir fatiga muscular que se manifiesta por taquipnea, respiración superficial, hipercápnia y acidosis respiratoria. El trabajo respiratorio se incrementa para superar la carga inspiratoria debido a la auto-PEEP (presión positiva al final de la espiración generada por la dificultad de la salida de aire) y la dificultad al paso aéreo del volumen corriente debido a un incremento de la resistencia de la vía aérea. Cuando se eleva la PaCO<sub>2</sub>, incluso con un volumen minuto normal o elevado, los músculos respiratorio no son capaces de generar suficiente ventilación alveolar para eliminar todo el CO<sub>2</sub> generado por el metabolismo celular. La mejoría de esta situación supone optimizar la ventilación alveolar modificando el patrón respiratorio y disminuyendo el trabajo muscular. En este contexto, la VNI se convierte en una herramienta útil para reducir el trabajo respiratorio y evitar la intubación. La combinación de EPAP (presión positiva espiratoria en la vía aérea) y presión de soporte compensan la auto-PEEP (eliminando la carga inspiratoria adicional), reduciendo el trabajo necesario para generar un determinado volumen corriente. Cuando se aplica VNI con un nivel adecuado de presión inspiratoria, el

volumen corriente aumenta y la frecuencia respiratoria disminuye. Bajo estas condiciones, la PaCO<sub>2</sub> se reduce, normalizándose el pH y produciendo un progresivo descenso de la actividad diafragmática tal como lo demuestran los estudios electromiográficos (75). Debe de tenerse en cuenta que la aplicación de EPAP nunca debe de exceder a la auto-PEEP debido a que entonces aumentaría la hiperinflación. El mecanismo de acción de la VNI en el proceso fisiopatológico de la insuficiencia respiratoria crónica agudizada del paciente EPOC se expone en la figura 1.

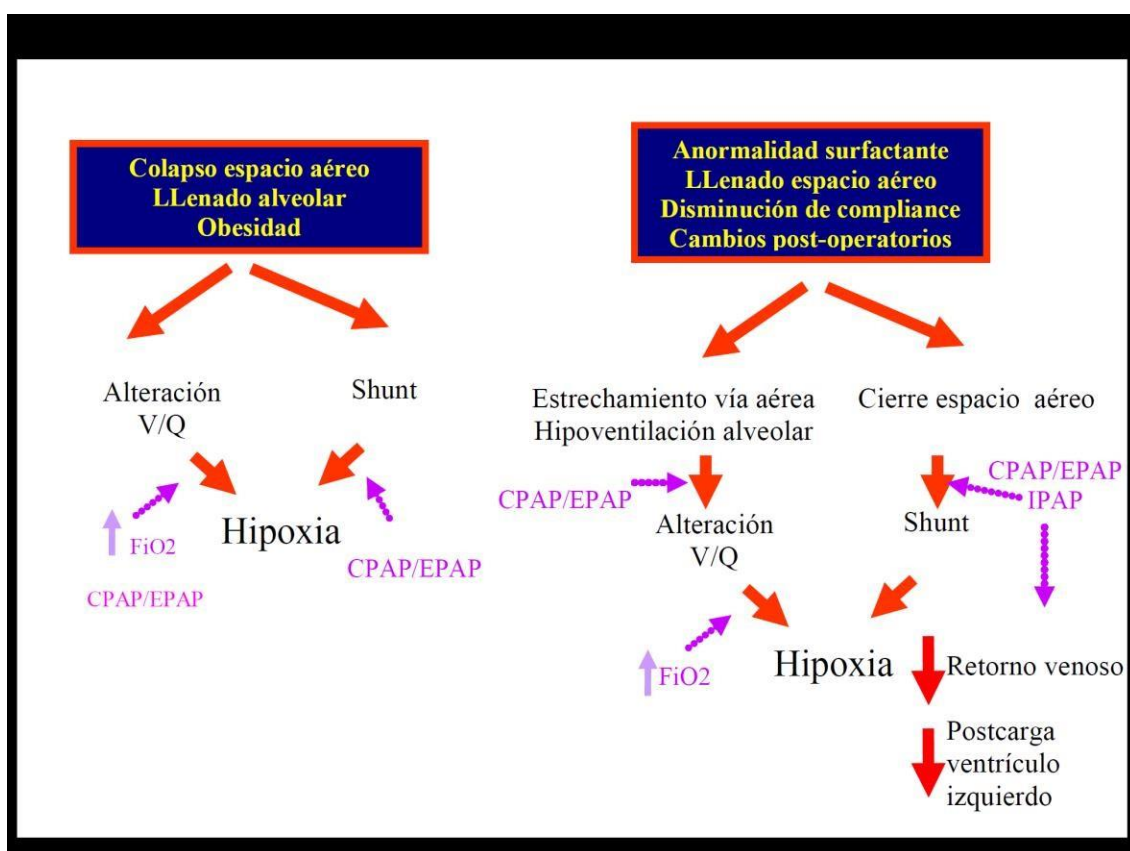


(EPAP: presión positiva al final de espiración en respiración espontánea; PEEPi: presión positiva al final de espiración intrínseca; IPAP: presión positiva inspiratoria en vía aérea)

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

En el caso de pacientes con IRA hipoxémica, nuestro objetivo es la mejoría del intercambio gaseoso mediante el incremento del nivel de oxigenación tisular, y la disminución del trabajo respiratorio mejorando el patrón de respiración superficial habitual en la insuficiencia respiratoria. En la figura 2 se sintetiza la

fisiopatología de los pacientes con IRA y el mecanismo de acción de la VNI en estos pacientes. La EPAP realiza su efecto mediante el reclutamiento de alvéolos con una mejoría de la ventilación/perfusión y del shunt pulmonar en los parénquimas pulmonares afectados por diferentes patologías. Un efecto adicional se produce en los pacientes con edema pulmonar, donde la aplicación de presión positiva puede condicionar una disminución del retorno venoso y de la postcarga del ventrículo izquierdo.



(V/Q: ventilación/perfusión;  $F_{iO_2}$ : fracción inspirada de oxígeno; CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; EPAP: presión positiva al final de espiración en respiración espontánea; IPAP: presión positiva inspiratoria en vía aérea)

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

Los efectos beneficiosos de la VNI en los pacientes con fracaso respiratorio agudo son en su mayor parte debidos a la reducción del trabajo de la musculatura respiratoria evitando o mitigando la fatiga de la misma (12,39).

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

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

En cuanto a la hemodinámica se refiere, la VNI influye sobre la misma, generalmente, en menor grado que la VMI, probablemente por los menores niveles de presión intratorácica alcanzados. Ambrosino y cols (76) en un estudio sobre VNI aplicada mediante soporte de presión concluye que esta no induce grandes alteraciones hemodinámicas, salvo cuando se asociaba presión positiva al final de la espiración. Thorens y cols (100) investigaron los efectos hemodinámicos y endocrinológicos de la VNI en pacientes con insuficiencia respiratoria restrictiva

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

En otro estudio (101) se compara los efectos hemodinámicos de dos modalidades de VNI, CPAP y ventilación mediante doble nivel de presión (BIPAP), en pacientes con y sin insuficiencia respiratoria aguda. Observaron que con la ventilación con presión positiva disminuye el gasto cardiaco, sin provocar cambios ni en la presión arterial pulmonar ni en la sistémica, Aplicando CPAP, la presión de enclavamiento pulmonar y la frecuencia cardiaca eran menores que con BIPAP y el gasto cardiaco solo disminuía en aquellos pacientes con presiones de enclavamiento pulmonar por debajo de 12 mmHg. También se objetivó que con la VNI en modo BIPAP, la PaO<sub>2</sub> aumentaba y la PaCO<sub>2</sub> disminuía más que con la ventilación en modo CPAP. No obstante, estos efectos están estrechamente subordinados a los niveles de volemia y a la función sistólica ventricular izquierda previa de cada individuo (102).

## **I.2.4. Modos ventilatorios y ventiladores mecánicos para aplicar VNI**

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

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

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

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

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

1. Dispositivos con válvulas de CPAP a demanda, que precisan de un ventilador que regula el flujo de aire a partir de la mayor o menor apertura valvular, según el



nivel de presión de CPAP programado. Tanto los ventiladores utilizados en el ámbito de los cuidados críticos como los diseñados específicamente para modalidad no invasiva permiten la posibilidad de administrar CPAP.

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

Uno de los dispositivos de flujo continuo capaz de generar presión positiva continua es el conocido como CPAP de Boussignac. Este dispositivo consiste en un sistema donde se crea una presión positiva en la vía aérea mediante la aplicación de gas en jet que pasa a través de unos microcapilares localizados alrededor del dispositivo de CPAP, lo que incrementa la velocidad del gas y crea turbulencias actuando como una válvula virtual. De esta forma y dependiendo del flujo de gas utilizado se produce una presión entre 2,5 y 10 cmH<sub>2</sub>O. El dispositivo consta de 2 puertos, uno para la entrada del gas utilizado y otro para controlar la presión alcanzada mediante un manómetro o monitorización de CO<sub>2</sub>. Debido a su sencillez, su bajo peso y pequeño tamaño, este dispositivo es fácilmente transportable y se ha usado frecuentemente en el medio hospitalario para utilización inmediata y transporte de pacientes con edema agudo de pulmón (111). Una modificación de este dispositivo, la conocida como super-Boussignac, se ha logrado mediante la colocación de una pieza en T, con un balón reservorio conectado a una fuente externa de oxígeno, entre la mascarilla y la válvula (112).

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

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

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

variable y dependiente de la presión de soporte seleccionada. Mientras el paciente presente una adecuada situación neurológica y no reciba medicación sedante, controla en todo momento la frecuencia respiratoria y la duración de la inspiración. Se debe tener en cuenta que los cambios realizados en cualquiera de los niveles de presión sin realizar ajustes paralelos en el otro (IPAP o EPAP según el caso), traerán consigo un cambio en el nivel de presión soporte aplicado. Aunque no es infrecuente el empleo de ventiladores estándar de UCI para la aplicación de esta modalidad de VNI, el uso de ventiladores específicos de uso hospitalario, así como aquellos dispositivos portátiles para la aplicación domiciliaria, se ha visto incrementado en los últimos años desbancando a los ventiladores convencionales a un empleo minoritario. Esto ha sido motivado, por los avances tecnológicos que han dotado a los últimos modelos de una mejor compensación de fugas, ajuste de trigger, modificación en el tiempo o rampa inspiratoria, módulo de oxígeno, un sistema completo de monitorización mediante curvas en tiempo real y alarmas de los principales parámetros respiratorios. El inconveniente que presentan es que al tener un sistema de tubuladura única para la inspiración y espiración se favorece el “rebreathing” o “re-inhalación” de CO<sub>2</sub>. Este inconveniente se ha podido evitar, al menos en parte, administrando de entrada un nivel de EPAP de al menos 6 cmH<sub>2</sub>O o bien mediante unas válvulas anti-rebreathing que permiten la eliminación de CO<sub>2</sub> sin aumentar las fugas del sistema (113). Aparte de su aplicabilidad hospitalaria en el paciente agudo y crónico, por su manejabilidad, utilidad y bajo coste, los ventiladores con dos niveles de presión son ideales para su uso domiciliario en pacientes con fallo respiratorio crónico, que requieren asistencia ventilatoria.

En los últimos años se ha propuesto una nueva modalidad basada en el uso de soporte de presión pero garantizando un volumen corriente determinado al paciente, con lo que la aplicación y modificación del soporte de presión se realiza de forma automática entre un rango de presiones que programa el médico (114). Aunque los estudios que comparan este modo ventilatorio con la presión de soporte habitual o con BiPAP son de pequeño tamaño, no parece que el nuevo modo ventilatorio ofrezca ventajas adicionales a los modos más tradicionales.

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

La mayoría de los ventiladores utilizados en UCI (tanto los convencionales de VMI como los específicos para VNI) ofrecen la posibilidad de ventilar mediante presión controlada (mediante la fijación de una presión en el ventilador que debe alcanzarse en la vía aérea del paciente), como bajo volumen controlado (mediante la fijación de un nivel de volumen en el ventilador que debe administrarse al paciente). Una diferencia importante con respecto a la ventilación invasiva, es la utilización de volumen corriente más elevado (8-12 ml/kg) con objeto de compensar las previsible fugas aéreas (113). Habitualmente los ventiladores con volumen-control, son utilizados en aquellos individuos que necesitan asistencia respiratoria continua, y presentan graves deformidades de la caja torácica u obesidad, gracias a su capacidad para generar presiones más elevadas para conseguir los volúmenes corrientes necesarios en este tipo de individuos. Su aplicación se centra principalmente bajo la modalidad conocida como “ventilación mandatoria asistida controlada”, en la que el paciente genera un esfuerzo respiratorio, y de acuerdo a la sensibilidad preestablecida en el ventilador, ese esfuerzo es analizado, recibiendo un determinado apoyo volumétrico. Esta modalidad es utilizada fundamentalmente en aquellos enfermos con necesidades crónicas de ventilación continua.

#### **I.2.4.1.4. Ventilación no invasiva por presión negativa**

Lejos del auge experimentado a mediados del siglo pasado, la utilización de ventiladores con presión negativa ocupa en la actualidad un lugar mucho menos predominante en la clínica diaria (36). No obstante, el conocimiento de sus características y aplicaciones puede resultar muy útil ya que puede plantearse su aplicación en aquellos pacientes con intolerancia o complicaciones relacionadas con los dispositivos de VNI con presión positiva. Su funcionamiento se basa en la aplicación intermitente de presiones subatmosféricas sobre la pared torácica y abdominal, provocando de esta forma que la presión atmosférica a través de la

boca distiende los pulmones durante la inspiración mientras que la espiración sucede de forma pasiva, por el retroceso elástico pulmonar que acontece cuando el ventilador vuelve a niveles atmosféricos de presión. La eficiencia de esta modalidad está determinada por el grado de distensibilidad de la caja torácica y por la superficie sobre la que se aplique la presión negativa, de tal forma que, el dispositivo será tanto más eficiente cuanto mayor sea la superficie de aplicación de presión negativa (tórax y abdomen) y mayor sea la compliance de las estructuras incluidas.

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

- *El pulmón de acero o respirador de tanque.* Es un dispositivo fiable y relativamente confortable; pero debido a su gran tamaño y peso, su uso se encuentra limitado y a veces contraindicado en aquellos individuos con problemas de claustrofobia (36).
- *La Coraza.* Mecanismo, en principio, menos eficiente que otros dispositivos como el anterior, puesto que aplica presión negativa sólo a una parte de la pared anterior del tórax y del abdomen (115).

Un inconveniente importante de los ventiladores de presión negativa es su capacidad para inducir apneas obstructivas incluso en sujetos normales, aunque de forma más frecuente en pacientes con anomalías restrictivas del tórax, en los cuales, a veces se hace necesario el cambio a ventilación con presión positiva para resolver este problema (116). Pese a estos inconvenientes y aunque el uso de esta modalidad de VNI ha quedado relegada a algunos centros especializados, los resultados de diferentes trabajos en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria del paciente con EPOC (117), e incluso en las formas más graves, por ejemplo en el coma hipercápnico (118), han mostrado una frecuencia de evitación de intubación y mortalidad hospitalaria comparables a las obtenidas con VNI con presión positiva. Incluso, se puede utilizar una terapia secuencial con ventilación

no invasiva a presión positiva y negativa. Corrado y cols demuestran en un estudio aleatorizado, que la aplicación secuencial de estas dos modalidades terapéuticas mejora la eficacia de cada una de ellas por separado (119)

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

La necesidad de modos de ventilación que proporcionen un mayor grado de adaptación al patrón respiratorio del paciente ha propiciado el desarrollo de nuevas modalidades de VNI. Uno de estos nuevos modos ventilatorios es la ventilación asistida proporcional (PAV), cuyo objetivo es optimizar la interacción entre paciente-ventilador estableciendo una relación más sincronizada entre ambos (120). En esta modalidad se realiza una valoración instantánea del flujo inspiratorio del paciente y su integral (volumen) utilizando un neumotacógrafo interno. De esta manera tiene la capacidad de responder rápidamente al esfuerzo inspiratorio del paciente (121) adaptando el soporte ventilatorio a la demanda ventilatoria. Así, cuanto mayor es el esfuerzo del paciente, mayor es el soporte que realiza el ventilador. Ajustando la ganancia en las señales de flujo y volumen, el operador puede seleccionar la proporción de trabajo respiratorio que debe ser asistida. Pese a las esperanzas iniciales de que este modo ventilatorio podría ser mucho más eficaz que otros modos en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria, la frecuencia de fracasos son similares y los resultados en cuanto a una mejor tolerancia con este modo son contradictorios (122, 123).

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

La ventilación asistida ajustada neuronalmente (NAVA) es un nuevo modo de ventilación mecánica asistida basado en la utilización de la señal obtenida de actividad eléctrica diafragmática (Edi) para el control del ventilador (124). La Edi representa directamente el impulso ventilatorio central y refleja la duración y la intensidad con que el paciente desea ventilar. Durante la NAVA la asistencia inspiratoria mecánica se inicia en el momento en que el centro respiratorio lo demanda, y el disparo es independiente de cualquier componente neumático. Durante la inspiración, la presión suministrada es proporcional a la Edi y la presurización inspiratoria cesa cuando la activación neural del diafragma

comienza a disminuir tras alcanzar un valor máximo. Por sus características, el modo NAVA ofrece un nuevo enfoque conceptual a la ventilación mecánica que puede mejorar significativamente la interacción entre paciente y ventilador y puede optimizar la descarga muscular efectiva durante la ventilación asistida.

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

### **I.2.4.2. Ventiladores**

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

#### **I.2.4.2.1. Clasificación de los ventiladores**

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

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

Los ventiladores pueden clasificarse en 4 categorías:

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

\* Ventiladores con dos niveles de presión. Este tipo de ventilador es capaz de aportar dos niveles de presión: una presión inspiratoria (IPAP) y otra espiratoria (EPAP). Estos ventiladores presentan una adecuada capacidad para compensar las fugas aéreas a través de la mascarilla. Las desventajas que tenían la primera generación de estos ventiladores (ausencia de monitorización, módulos de alarmas poco desarrollados, necesidad de aporte de oxígeno externo) han sido subsanadas con los nuevos modelos disponibles en los últimos años.

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

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

### **I.2.4.2.2. Consideraciones tecnológicas**



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

\* Aporte de oxígeno. Los ventiladores presuéricos (ventilación controlada por presión) de primera generación no tenían módulo de oxígeno, con lo que el aporte del mismo al paciente se debía de realizar mediante la conexión de a una fuente de baja presión. Debido a ello, la fracción inspirada de oxígeno aportada al paciente era difícil de calcular si no se disponía de la tecnología adecuada y podía alterarse por diferentes variables (ajustes del ventilador, patrón respiratorio del paciente, lugar de colocación del aporte de oxígeno al circuito del ventilador, tipo de puerto exhalatorio, fuga aérea). Este tipo de ventiladores puede ser utilizados en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica agudizada donde la necesidad de oxígeno por parte del paciente no sea muy elevada, pero obviamente no deberían de ser utilizados en los pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica. En la actualidad, los modelos más avanzados de ventiladores específicos para soporte no invasivo disponen de la posibilidad de conectarse a una fuente de oxígeno a alta presión cuya mezcla con el aire ambiente proporcionan un  $FiO_2$  controlada y estable.

\* Circuitos. Los ventiladores presuéricos de doble nivel de presión estaban dotados de un circuito ventilatorio de rama única. Debido a ello la exhalación del paciente producía que el aire espirado fuera dirigido en parte a este circuito que presentaba un puerto exhalatorio en la porción proximal con respecto a la interfaz. Este sistema de circuito único con puerto exhalatorio predisponía a la reinhalación de  $CO_2$  espirado que podía empeorar el fallo respiratorio del paciente hipercápnico. Para minimizar esta reinhalación se puede ventilar al paciente con un nivel de EPAP entre 6-8 cmH<sub>2</sub>O, pero que, a su vez, puede ocasionar intolerancia con los niveles más elevados, o bien utilizar otros puertos exhalatorios como son la válvula plateau que gracias a un sistema de diafragma limita la pérdida de aire en la inspiración y lo redirige hacia el exterior en la espiración. Tanto esta válvula plateau como otros modelos existentes que actúan como verdaderas

válvulas antireinhalación, tienen el inconveniente que pueden incrementar la resistencia al flujo aéreo, y por tanto aumentar el trabajo respiratorio.

\* Trigger inspiratorio y ciclado espiratorio. La optimización de la interacción entre paciente y ventilador está íntimamente relacionada con la capacidad del ventilador de detectar el mínimo esfuerzo del paciente tan rápido como sea posible, y en finalizar el aporte ventilatorio inmediatamente al inicio de la espiración. De forma ideal, los trigger inspiratorios deben de tener una elevada sensibilidad para responder al esfuerzo del paciente y activar el soporte mecánico. Los ventiladores de doble nivel de presión suelen estar equipados con trigger de flujo con una respuesta más rápida que los ventiladores basados en trigger de presión, precisando menos esfuerzo inspiratorio para iniciar la insuflación, lo que es importante sobre todo en pacientes con EPOC. Sin embargo, el significado clínico de esta diferencia en el trigger no está clara, y podría tener muy poca relevancia clínica. Las características del trigger inspiratorio pueden variar mucho entre los diferentes modelos de ventilador pero también en un mismo ventilador dependiendo de una serie de circunstancias (tipo de circuito, válvula exhalatorias, fugas). El ciclado del ventilador a espiración durante la ventilación en soporte de presión es flujo dependiente y se produce cuando el flujo cae a un porcentaje determinado del flujo pico (generalmente un 25%).

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

\* Frecuencia respiratoria de rescate. Es importante la disponibilidad de tener un ajuste de frecuencia respiratoria mínima de rescate en el ventilador no invasivo, por si el paciente en fallo respiratorio finalmente se agota y presenta bradipnea. Así mismo, es fundamental disponer de esta opción cuando se utiliza medicación sedante en estos pacientes.

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

\* Batería. Los pacientes que precisan VNI en el ámbito hospitalario o extrahospitalario precisan ser movilizados durante la aplicación del soporte ventilatorio. La disponibilidad de ventiladores con baterías internas disminuye el riesgo inherente al suspender el apoyo ventilatorio. Incluso existen modelos de ventilador con baterías externas que garantiza un aporte eléctrico prolongado.

\* Sistema de monitorización y alarmas. A diferencia de las primeras generaciones de ventiladores no invasivos, los actuales modelos disponen de una selección amplia de alarmas para una correcta seguridad del paciente. Así mismo, disponen de sistema de monitorización de curvas de presión-flujo-volumen que permite un mejor control de la sincronía del paciente-ventilador, aunque no exista ninguna evidencia sobre la eficacia de esta monitorización y su relación con el éxito de la ventilación.

Pese a que los ventiladores presuamétricos son considerados como los mejores para aportar ventilación no invasiva con respecto a los ventiladores convencionales, no existe estudios clínicos en pacientes, que hayan demostrado mayor eficacia a la hora de evitar la intubación endotraqueal y mejoría en el pronóstico con el uso de este tipo de ventiladores, ni en el paciente agudo ni en el crónico. La elección de un ventilador vendrá motivada por las características fisiopatológicas del paciente con insuficiencia respiratoria. Mientras el paciente EPOC con exarcebación no muy grave pueden ventilarse prácticamente con cualquier ventilador, el paciente con fallo hipoxémico precisará un modelo con módulo de oxígeno. Por otro lado, parece lógico asumir la afirmación que realiza la Sociedad Británica del Tórax cuando recomienda la utilización de un único tipo ventilador para la modalidad no invasiva lo que supondría un mejor conocimiento del mismo por parte del personal sanitario (128).

Como resumen, se puede decir que a la hora de aplicar VNI existe disponibles una amplia variedad de ventiladores (convencionales o específicos de ventilación no invasiva) y modos ventilatorios a utilizar. La ventilación controlada por presión es generalmente más adecuada, por su posibilidad de compensar mejor las fugas interfaz-paciente. De igual forma, los modos ventilatorios espontáneos, como el soporte de presión y la PAV, probablemente, conlleven mejor confort que otros modos controlados. Por otro lado, no existen estudios controlados y bien diseñados que hayan comparado ventiladores específicos de VNI con ventiladores convencionales y cada médico utiliza aquel que mejor conoce y dispone. Debido a todo ello, el clínico, para utilizar de forma conveniente la VNI, debe de conocer de forma muy clara los fines de la técnica, su modo de utilización e indicación, así como, los aspectos relacionados con la seguridad y confort, puntos clave para asegurar su éxito (104).

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

La diferencia fundamental entre la ventilación mecánica convencional y la VNI con presión positiva radica en que en esta última el gas es liberado a la vía aérea a través de una mascarilla u otra interfaz sin invadir la vía aérea. La función principal de esta interfaz es la de conectar el ventilador con la superficie facial del enfermo para optimizar la entrada, más o menos uniforme, de gas presurizado en la vía aérea, a la vez que intenta minimizar las pérdidas aéreas, con objeto de alcanzar niveles óptimos de adaptación y confort del paciente.

Los diferentes dispositivos utilizados como interfaz para aplicar VNI precisan de un sistema de fijación, que proporciona la estabilidad necesaria de la interfaz sobre la superficie facial del sujeto, desempeñando un papel importante en el éxito de la técnica, puesto que de su buen manejo depende la adaptación del paciente y el volumen de fugas aéreas producido. Existe en el mercado una amplia variedad de sistemas de fijación, la mayoría de ellos diseñados para cada tipo de interfaz específica. El anclaje de los mismos se realiza como mínimo sobre 2 puntos en la interfaz siendo mayor la estabilidad de la fijación cuanto mayor es el número de anclajes.

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

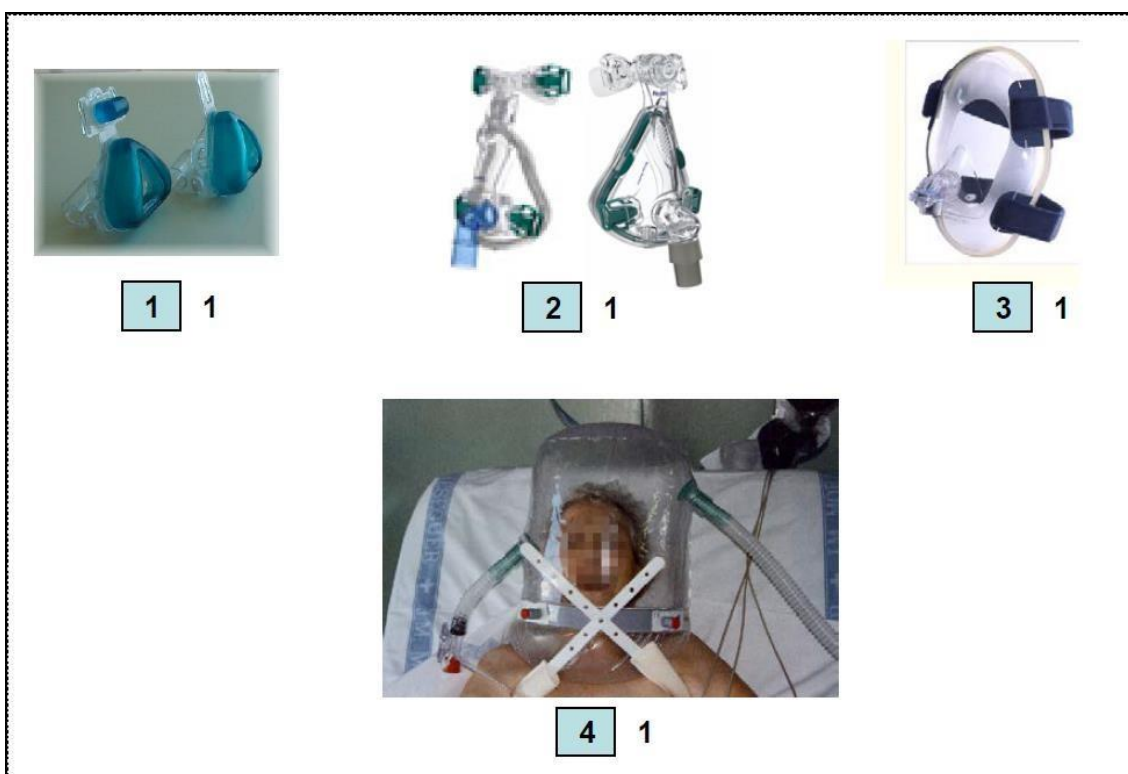


Figura 3. Dispositivos disponibles para VNI en el paciente agudo. 1: Mascarilla nasal; 2: Mascarilla orofacial; 3: Mascarilla total face; 4: Helmet.

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

#### I.2.5.1. Mascarillas Nasaes

Ampliamente utilizada para la administración de VNI, tanto en su modalidad CPAP como en BiPAP, especialmente en aquellos casos que requieren de asistencia respiratoria crónica. Consisten en dispositivos triangulares o con forma cónica de plástico transparente, provistos de una cámara de aire en su contorno que actúa de sistema de sellado durante su aplicación sobre la piel del enfermo (130). Existen múltiples modelos y tamaños dada su gran demanda, fundamentalmente para el tratamiento de la apnea obstructiva del sueño. La mascarilla nasal estándar ejerce una presión sobre el puente de la nariz para lograr un adecuado sellado aéreo,

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

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

Su superficie de cobertura abarca tanto a la nariz como a la boca. Se emplea principalmente en las situaciones de fracaso respiratorio agudo para optimizar la entrega del O<sub>2</sub>, si se tiene en consideración que este tipo de pacientes respira, fundamentalmente, a través de la boca (130). No obstante, también es correcta su aplicación en procesos crónicos puesto que las progresivas mejoras en el diseño de las mismas, con sellado más comfortable, incorporación de sistemas de desanclaje rápidos y válvulas antiasfixia para prevenir el fenómeno de “rebreathing” en caso de fallo del ventilador, han aumentado su aceptación en dichas situaciones. Los inconvenientes de este tipo de mascarilla vienen derivados de su tamaño y extensión, dificultando el habla, la comunicación, la ingesta y la expectoración. También puede producir broncoaspiraciones y reinhalación de CO<sub>2</sub>, además de lesión cutánea por presión en los puntos de contacto con nariz y frente. Buscando evitar estos inconvenientes, surge la mascarilla denominada “total face”, realizada en plástico transparente y que incorpora un suave sello que se ajusta alrededor de todo el perímetro de la cara del paciente, con lo que al repartir la presión sobre una superficie mayor, minimiza las lesiones cutáneas desarrolladas por la mascarilla oronasal previamente descrita.

Aunque existen algunos ensayos aleatorizados y controlados que han comparado la mascarilla nasal frente a la orofacial en el tratamiento de diferentes formas de insuficiencia respiratoria, éstos son de pequeño tamaño y obviamente son estudios abiertos, expuestos a múltiples sesgos. Los resultados, de todas maneras, no muestran diferencias en cuanto a la mejoría de las variables fisiológicas respiratorias y sí en el confort de los pacientes (131,132). Más recientemente se han publicado varios ensayos controlados evaluando diferentes tipos de interfaz con resultados a veces contradictorios. En un estudio realizado en voluntarios sanos, la máscara “total face” presenta algunas ventajas con respecto a la nasal y facial en cuanto a menor dolor y fugas pero con mayor claustrofobia (133). Sin

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

### **I.2.5.3. Casco o “helmet”**

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



las axilas. Aunque se ha utilizado esta interfaz para aportar ventilación mediante soporte de presión, la mayoría de autores lo ha utilizado en modo CPAP tanto en las unidades de cuidados intensivos como en otras unidades (hospitalarias y extrahospitalarias). De esta forma, la patología que más puede verse beneficiada con el uso de este dispositivo sería el edema pulmonar cardiogénico (144), insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica desarrollada durante el postoperatorio abdominal (145,146), neumonía adquirida en la comunidad grave (147), en pacientes hematológicos con complicaciones respiratorias (148) o en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (149)..

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

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

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

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

- Evita las complicaciones derivadas del proceso de intubación traqueal y de la ventilación mecánica tales como la broncoaspiración, la dificultad para la intubación, las lesiones laringotraqueales, el deterioro hemodinámico, las arritmias y el barotrauma, entre otras.
- Disminuye la incidencia de infección nosocomial al no interferir con los mecanismos de defensa de la vía aérea, de tal forma que reduce la presencia de infecciones en la vía aérea superior y la incidencia de neumonía nosocomial asociada a la ventilación mecánica. Este efecto beneficioso se ha demostrado, tanto en estudios observacionales, como en ensayos controlados y aleatorizados (10).
- Evita las complicaciones propias de la extubación como la ronquera, los traumatismos de garganta, la tos, la producción de esputo, la hemoptisis y la obstrucción de la vía aérea (disfunción de las cuerdas vocales, edema laríngeo y estenosis traqueal).
- Mejora el bienestar y autonomía del paciente puesto que éste puede hablar o comer y, además, evita la necesidad de sedación profunda, mejorando el discomfort asociado a la intubación.
- Supone, por lo general, una alternativa más eficiente que la intubación endotraqueal puesto que reduce tanto la estancia hospitalaria como los costes derivados de la misma (150).
- Permite su uso en áreas donde de forma tradicional no se ha utilizado VNI, pudiendo disminuir la necesidad de ocupación de camas de UCI por estos pacientes (151,152).

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

Las complicaciones relacionadas con la VNI, aunque generalmente son menos graves que las producidas durante la ventilación invasiva, no por ello dejan de ser importantes, ya que algunas de ellas pueden estar claramente relacionadas con el fracaso del soporte ventilatorio (129). Desde las primeras revisiones sobre VNI, las complicaciones relacionadas con la técnica han sido objeto de análisis (153), y su revisión ha sido abordada en un excelente revisión “narrativa” por Peter Gay (154) y en una reciente revisión sistemática de ensayos aleatorizados (155). El porcentaje de pacientes con complicaciones relacionadas con la VNI es muy variable, entre el 10% y el 50% de los pacientes van a desarrollar alguna complicación, incluyendo las desarrolladas al fracasar la VNI y precisar intubación endotraqueal (11). Casi siempre están asociadas con la interfaz y con la presión o flujo del aire administrado. Entre las complicaciones destacan:

- **Lesión y necrosis de la piel del puente nasal.** Esta complicación aparece en el 10% de los pacientes. La necrosis es la fase final de la lesión cutánea y suele ir precedida por una primera fase de enrojecimiento, que si no mejora puede llevar a la ulceración y necrosis. Se origina por la presión mantenida de la mascarilla sobre esa región anatómica, relacionada con la tensión aplicada necesaria para minimizar las pérdidas aéreas. Se debe prevenir o tratar mediante la colocación de un apósito hidrocoloide entre la piel y la mascarilla, cambiando el tipo de mascarilla o alternar entre dos tipos de mascarilla con puntos de presión diferentes.
- **Distensión gástrica:** La tendencia a la distensión gástrica suele deberse a la utilización de presiones elevadas o por deglución de aire. La padecen entre el 30% y el 50% de los pacientes, pero rara vez es intolerable. En general, no suele ser grave, aunque si la distensión es muy marcada se aconseja reducir la presión del ventilador e incluso colocar una sonda nasogástrica.

- **Irritación ocular, conjuntivitis:** Se debe generalmente a una fuga aérea por los bordes superiores de la mascarilla que impacta sobre la conjuntiva del ojo y la irrita. Se ha informado que la padecen entre el 15-30% de los pacientes. Para su tratamiento se aconseja colirios y cambiar a una mascarilla cuyo tamaño se ajuste de forma adecuada al paciente.
- **Molestias nasales, senos paranasales u orofaríngeas:** La sequedad de las mucosas nasales u orofaríngeas es muy frecuente en los pacientes con VNI, pudiendo afectar hasta al 75% de los pacientes cuando ésta se prolonga durante varios días, si se utiliza altos flujos ventilatorios y si la respiración se realiza, fundamentalmente, por la boca. La consecuencia es la formación de secreciones más espesas, que junto a la sequedad de la vía aérea, produce un aumento del trabajo respiratorio. A veces, aparece dolor o sensación de presión sobre los senos paranasales, nariz u oído, que suele controlarse al reducir el nivel de presión. Si lo que aparece es sequedad de la mucosa nasal u oral, es aconsejable añadir un dispositivo de humidificación activo a los circuitos del sistema de VNI, aunque la evidencia para su uso es aún escasa (156).
- **Vómitos y aspiración de contenido gástrico:** Aunque poco frecuente (menos del 5% de los casos) es de las complicaciones más importantes y graves, y que tradicionalmente se ha relacionado con los pacientes ventilados con bajo nivel de conciencia. La importancia de esta complicación radica en que, generalmente, su presencia implica el fracaso de la VNI e indica la intubación del paciente. En una serie prospectiva reciente de 458 episodios de VNI únicamente en dos casos fracasó la VNI por vómitos (157).
- **Inestabilidad hemodinámica:** Se ha descrito una disminución significativa de, aproximadamente, un 15% del gasto cardiaco que en algunos pacientes puede provocar alteraciones hemodinámicas que, de algún modo, condiciona o pueden condicionar intolerancia a la ventilación no invasiva.
- **Reinhalación de CO<sub>2</sub>:** Suele aparecer con respiradores que disponen de una tubuladura única como rama inspiratoria y espiratoria, con lo que existe reinhalación de parte del aire exhalado que contiene CO<sub>2</sub>. Si esto ocurre, se debe elevar la presión espiratoria por encima de 6 cmH<sub>2</sub>O o utilizar válvulas antirebreathing

- **Intolerancia, claustrofobia:** Molestia o discomfort, debido a la mascarilla, arnés o secundaria al flujo de aire o a la presión. Es muy frecuente durante la VNI, pudiendo afectar hasta a la mitad de los pacientes. El problema derivado de estas molestias es la incomodidad del paciente ante los elementos de la VNI que pueden estar favorecido por cierto grado de agitación o nerviosismo que a veces presenta el paciente con insuficiencia respiratoria. La gran mayoría de pacientes no precisan tratamiento sino, más bien, la explicación y el apoyo por parte del personal sanitario que le atiende o el reajuste de mascarilla y/o parámetros ventilatorios. Aunque con estas medidas suelen mejorar las molestias, hasta en un 10% de los pacientes la reacción de malestar, claustrofobia, agitación e incapacidad para tolerar la mascarilla o la ventilación, hacen necesaria la administración de medicación sedante, el cambio de mascarilla o incluso la retirada de la VNI. La intolerancia total definida como el cese de la ventilación no invasiva porque el paciente la rechaza ha sido analizada en un reciente estudio (158). En su serie de 961 pacientes tratados con VNI la presentan 5,2%. La presencia de intolerancia total se relacionaba con una mayor proporción de pacientes intubados y una tendencia a mayor mortalidad. Los factores relacionados con intolerancia fueron la edad del paciente, la frecuencia cardiaca al inicio y las 1-2 horas de iniciado el soporte ventilatorio, y la frecuencia respiratoria a las 1-2 horas de terapia. Otro problema añadido que puede tener repercusión en la presencia de intolerancia es la aparición de delirio (159), pudiendo afectar hasta un 37% de los pacientes bajo VNI y contribuir al fracaso de la terapia.
- **Problemas de sincronización respirador-paciente:** Se define la asincronía paciente-respirador como una condición en la que existe una falta o ausencia de acoplamiento entre los mecanismos neurales del paciente y las respiraciones mecánicas asistidas (154). Para una correcta sincronización es necesario que el esfuerzo inspiratorio del paciente genere la inmediata asistencia ventilatoria, que la provisión de flujo sea la adecuada a la demanda del enfermo y que el cese del esfuerzo inspiratorio corte la insuflación. De lo contrario se producirá una desadaptación que puede tener consecuencias deletéreas para la mecánica pulmonar y el intercambio gaseoso, ya que provoca taquipnea, esfuerzos inspiratorios inútiles/ineficaces, hiperinsuflación dinámica y generación de auto-

PEEP, todo lo cual conducirá a la fatiga de los músculos respiratorios, hipoventilación alveolar, desaturación y, finalmente, fracaso de la VNI.

Las asincronías se pueden producir tanto en ventilación invasiva como no invasiva y en cualquiera de los modos ventilatorios que se utilizan actualmente (160).

Los factores que condicionan esta asincronía se relacionan con el paciente y/o con el ventilador-interfaz (161). Dependientes del paciente son la disminución del impulso neuromuscular, el desacoplamiento entre el tiempo inspiratorio y espiratorio neural y el del ventilador, aumento de resistencia al flujo aéreo e hiperinflación dinámica. Referentes al ventilador-interfaz, los factores a tener en cuenta son las fugas excesivas a través de la mascarilla, la velocidad de aumento de presión (rampa inspiratoria), presión inspiratoria elevada, ciclado y sensibilidad espiratoria. Cualquiera de estos factores puede producir asincronía bien solos o asociados entre ellos. En la sincronía paciente-ventilador, no todos los equipos de ventilación se comportan de igual forma. Aunque los ventiladores controlados por presión o volumen aparentemente son igualmente eficaces, la utilización de presión de soporte se asocia a menos efectos secundarios y suele presentar una adecuada sincronía. La respuesta dinámica diferente de cada ventilador, puede influir en la adaptación del enfermo a la máquina y en la efectividad de la ventilación y, por tanto, tener repercusión sobre la tolerancia y la incidencia de complicaciones (hiperinsuflación y auto-PEEP o inducción de fatiga muscular respiratoria). La prevalencia de asincronía en el paciente con insuficiencia respiratoria aguda ha sido recientemente estudiada. Vignaux y cols (157) estudian 60 pacientes con VNI, encontrando asincronía en el 43% de ellos. En esta serie de pacientes, el autodisparo se presenta en el 13% de los pacientes, doble disparo en 15%, respiración inefectiva en 13%, ciclado prematuro en 12% y tardío en el 23%. En este trabajo los pacientes fueron ventilados mediante ventiladores convencionales, por lo que sus resultados no pueden extrapolarse a los ventiladores específicos para modalidad no invasivo.

En relación con la interfaz utilizada, la disincronía/asincronía paciente-ventilador es mayor con helmet que con mascarilla, y mayor con las piezas bucales que con mascarillas nasales u orofaciales (137,162).

- **Otras complicaciones:** Han sido descritas múltiples complicaciones relacionadas con la VNI. Entre éstas destacar casos aislados de neumotórax, traqueomalacia o perforación esofágica (163). Aunque la distensión gástrica por aerofagia es frecuente, habitualmente es poco importante, aunque hay un caso publicado de síndrome compartimental abdominal con aumento de presión intraabdominal durante la VNI (164).
- **Retraso en la intubación endotraqueal en pacientes con fracaso del soporte ventilatorio no invasivo:** Aunque no es considerada una complicación como tal, uno de los puntos más discutidos sobre el uso de VNI es el momento de intubar al paciente cuando la técnica no es efectiva. Parece claro que ante una ausencia de mejoría de la función respiratoria, el paciente debe de intubarse rápidamente, en las primeras horas de inicio del soporte no invasivo (54). Sin embargo, los criterios no están tan claros cuando la situación respiratoria mejora inicialmente y el paciente se mantiene estable respiratoriamente pero precisando VNI. El momento en el cual la VNI debe de ser interrumpida y el paciente intubado suele individualizarse, teniendo en cuenta la gravedad del fallo respiratorio, posibilidad de weaning difícil, riesgo de complicaciones infecciosas relacionadas con intubación, expectativas del paciente, posibilidad de manejo no invasivo de secreciones respiratorias o la aparición de complicaciones relacionadas con VNI (18). El mantener de forma innecesaria a un paciente con insuficiencia respiratoria, retrasando la intubación puede ser perjudicial. La persistencia de una situación respiratoria comprometida puede abocar al paciente a una situación límite que podría favorecer una disfunción multiorgánica más grave y finalmente la muerte del paciente.

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

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

El marco de actuación del soporte respiratorio con VNI no se circunscribe únicamente al paciente crítico, sino que es un procedimiento válido en el ámbito de la hospitalización de agudos, al igual que en la terapia domiciliar crónica o de mantenimiento. Sin embargo, en el contexto de este trabajo nos vamos a limitar a las indicaciones de la VNI en el marco del paciente crítico con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica o crónica agudizada. El uso óptimo y, por tanto, la mejoría que pueden derivarse de la técnica ventilatoria, dependen de la adecuada selección de los candidatos subsidiarios de beneficiarse de esta terapia y de la experiencia del personal sanitario que la aplica. La progresiva mentalización de la profesión médica en relación a la eficacia de la VNI, tanto en el marco del fracaso respiratorio agudo como en la insuficiencia respiratoria crónica agudizada, se está viendo reflejado en su empleo progresivo y cada vez más frecuente en diversas entidades clínicas. Sin embargo, pese a que la VNI se ha utilizado para casi cualquier causa de insuficiencia respiratoria aguda (165,166), su eficacia se ha constatado de forma fehaciente en el paciente con agudización grave de la EPOC, donde se ha demostrado una disminución en los costes, morbilidad, intubación endotraqueal y mortalidad hospitalaria, y en el paciente con edema agudo de pulmón cardiogénico donde, de forma casi unánime, se evidencia una disminución de la intubación endotraqueal. En el resto de entidades nosológicas condicionantes de insuficiencia respiratoria aguda los trabajos publicados hasta la fecha, con alto grado de heterogeneidad en lo que a su diseño se refiere, y con reducidos tamaños muestrales en muchos casos, aportan resultados y conclusiones dispares que obligan a plantear con cautela la aplicación de VNI en estas patologías a la espera de nuevos estudios con mayor potencia clínica y estadística.

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



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

Las indicaciones para iniciar VNI en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda se pueden resumir en 6 grandes síndromes etiológicos, pero además en dos escenarios clínicos específicos:

#### **I.2.7.1.1. Paciente con EPOC agudizada**

No todos los pacientes que acuden al hospital con diagnóstico de EPOC exacerbado precisan tratamiento con VNI. En un estudio, aproximadamente el 46% de los EPOC presentan hipercapnia cuando acuden al área de urgencias, pero solo un 20% presentan acidosis respiratoria. Con tratamiento médico un porcentaje elevado de pacientes mejoran rápidamente, de tal forma que solo el 16% de los pacientes que acuden al área de urgencias precisan soporte ventilatorio (167). En otro estudio realizado durante 10 años en un centro italiano, de 1.484 pacientes con insuficiencia respiratoria crónica agudizada de diferente etiología, la mayoría EPOC, el 5,5% de ellos fueron intubados de urgencia, el 70,9% mejoran con terapia médica y 23,6% persistían con acidosis respiratoria pese a tratamiento médico y fueron tratados con VNI (168).

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% (169,170). El nivel de evidencia para la aplicación de VNI, en estos enfermos, es muy consistente cuando se compara con el tratamiento médico convencional. Son múltiples los estudios bien diseñados (controlados y aleatorizados, algunos multicéntricos) que posteriormente han sido incluidos en varios metaanálisis (171-173) que han demostrado que la aplicación de VNI en la EPOC con exacerbación grave mejora la sintomatología, el intercambio gaseoso, morbilidad, mortalidad y coste económico cuando se compara con el tratamiento convencional. Esto ha motivado un incremento del

uso de VNI en los últimos años, acompañándose de un descenso de la necesidad de intubación y mortalidad hospitalaria de estos pacientes (174).

En las directrices sobre uso de VNI en el paciente agudo (63) la aplicación de VNI en el paciente EPOC con exacerbación grave presenta un grado de recomendación 1A (recomendación fuerte con poca probabilidad de que futuros artículos vayan a modificar la indicación). En esta revisión, el uso de VNI frente a terapia estándar disminuye de forma significativa el riesgo de intubación (riesgo relativo: 0,39, IC-95% = 0,28-0,54) y mortalidad hospitalaria (riesgo relativo 0,52, IC-95% = 0,36-0,76) con respecto a la terapia estándar. Así mismo, las recomendaciones sobre el uso de la VNI en el paciente con insuficiencia respiratoria crónica agudizada han sido recogidas en una reciente revisión (175),

De todas maneras algunas puntualizaciones pueden realizarse sobre el tratamiento del EPOC con VNI. No todos los pacientes con exacerbación aguda del EPOC se benefician de la terapia ventilatoria no invasiva. En tres ensayos aleatorizados (176-178) en pacientes con exacerbación no grave, con pH dentro de límites normales, la utilización de la VNI no mejora la tasa de intubación endotraqueal ni la mortalidad de los pacientes con respecto a oxigenoterapia convencional. Otro punto de interés, ha sido el análisis de la eficacia de esta técnica en planta convencional en vez de áreas más especializadas. En este sentido, Plant y cols (179) realiza un ensayo controlado y multicéntrico, aleatorizando 238 pacientes con EPOC y exacerbación ligera- moderada, tratados en planta convencional con VNI u oxigenoterapia convencional. El porcentaje de pacientes intubados fue del 15,3% y 27,1% respectivamente ( $p < 0,02$ ), y la mortalidad 10,2% y 20,3% ( $p = 0,05$ ). Un análisis de subgrupos reveló que la mejoría en el pronóstico con VNI se consiguió en el grupo de pacientes con  $pH > 7,30$  mientras que el fracaso y mortalidad no difiere en los que presentaban un pH inicial  $< 7,30$ . Estos datos podrían sugerir que aunque una proporción importante de pacientes con exacerbación aguda de EPOC podrían ser ventilados en plantas convencionales, los más graves, con acidosis respiratoria severa, deberían de ser manejados en la unidad de cuidados intensivos o en salas de intermedios con un nivel de monitorización y cuidados de enfermería más elevado. Sin embargo, otro ensayo aleatorizado, con diseño doble ciego controlado con placebo (mediante una falsa

VNI) realizado en planta en 75 pacientes con exacerbación de EPOC, la aplicación de BiPAP disminuye el número de pacientes que cumplan criterios preestablecidos para intubación endotraqueal, beneficiándose sobre todos los pacientes con pH entre 7,26 y 7,30 (180).

También es importante la comparación entre pacientes EPOC con exacerbación grave tratados con VNI e invasiva. Se han publicado algunos estudios, dos ensayos aleatorizados y otro casos-control (170,181,182) comparando VNI frente a ventilación convencional invasiva en pacientes con EPOC exacerbado cuando fracasa la terapia médica estándar. Conti y cols en un estudio aleatorizado (181) comparan VNI frente a VMI en pacientes con un pH medio de 7,20 en ambos grupos. En el grupo de tratamiento con soporte no invasivo el porcentaje de fracasos fue del 52%. Aunque la mortalidad, la duración de la ventilación mecánica y la estancia en UCI no difirieron en los dos grupos, se objetivó a una disminución significativa de sepsis y shock séptico junto a una disminución de reingresos hospitalarios y menor necesidad de oxigenoterapia domiciliaria en el seguimiento a los 12 meses en el grupo no invasivo. En el segundo estudio aleatorizado (182) la aplicación de VNI disminuye el tiempo de soporte ventilatorio, menor estancia y complicaciones, sin afectar a la mortalidad de los pacientes. En el estudio casos control de pacientes con EPOC, pH arterial medio 7,18, con exacerbación aguda o neumonía adquirida en la comunidad (170), la intubación de los pacientes inicialmente tratados con VNI fue del 62%. Los pacientes con VNI presentaron una disminución significativa de las complicaciones, sin repercusión en la mortalidad.

Las conclusiones de estos estudios de pacientes afectados de EPOC, con exacerbación grave, sería que la probabilidad de éxito de la terapia no invasiva es mucho menor, y aunque se puede intentar un curso de VNI, ante la no mejoría se debe de actuar sobre al paciente sin retrasar de forma excesiva la intubación. Estos resultados se han verificado en un estudio observacional, donde una serie de pacientes con EPOC agudizado grave con pH arterial medio menor de 7,25 fueron tratados con VNI con una tasa elevada de éxito (183).

En los diferentes estudios realizados en pacientes con EPOC se han analizados los factores de riesgo para fracaso de la terapia ventilatoria no invasiva (169). Mediante análisis univariante, y a veces con resultados contradictorios, los factores relacionados con el fracaso de la VNI han sido nivel de gravedad elevado medido mediante índice APACHE II, mayor gravedad en la acidosis respiratoria, menor capacidad vital forzada o volumen espiratorio forzado en 1 segundo, índice de masa corporal disminuido, alteración del estado de conciencia, intolerancia a la VNI, presencia de grandes fugas, y no mejoría de los parámetros respiratorios (pH, PCO<sub>2</sub> arterial y frecuencia respiratoria) durante la terapia. En un estudio prospectivo de 208 episodios de EPOC agudizado, las variables predictoras de fracaso mediante análisis multivariante fue la severidad de la enfermedad (medida mediante índice APACHE II), el pH arterial a la hora de terapia ventilatoria y el porcentaje de cambio con respecto al basal que se produce en la PaCO<sub>2</sub> y el pH a la hora de iniciada la VNI (184). En otro estudio multicéntrico italiano de 1033 pacientes ingresados por exacerbación aguda y tratados con VNI, los factores de riesgo para fracaso fue la severidad de la enfermedad (medida mediante índice APACHE II), la afectación neurológica al inicio de la terapia (medida mediante la escala de coma de Glasgow), la severidad de la acidosis respiratoria y su repercusión en el pH arterial, y la frecuencia respiratoria (185).

Finalmente no hay que olvidar que pese a la VNI, la tasa de intubación del paciente EPOC con exacerbación aguda persiste siendo elevada. Debido a ello se ha probado la utilización de terapia adyuvante en estos pacientes para mejorar la eficacia del soporte no invasivo. En este sentido, la ventilación del paciente con Heliox (mezcla de oxígeno y helio) en vez de aire-oxígeno presenta la ventaja de ofrecer una menor resistencia de la vía aérea al flujo aéreo. Estudios preliminares en VNI habían demostrado que reducen la disnea, incrementan el tiempo espiratorio, mejora la eliminación de CO<sub>2</sub> y el trabajo respiratorio (186,187). Recientemente se ha publicado un ensayo multicéntrico controlado y aleatorizado donde se compara el uso de helio-oxígeno frente a aire-oxígeno en pacientes ingresados en UCI con exacerbación aguda de EPOC que precisan soporte ventilatorio no invasivo. Aunque la intubación endotraqueal fue menos frecuente en el grupo intervención (13,5% frente a 20,3%) con una menor estancia en UCI (5,1 ± 4

frente a  $6,2 \pm 5,6$  días), ambos resultados no alcanzan la significación estadística. Sin embargo, la estancia hospitalaria sí mostraba diferencias estadísticamente significativas ( $13 \pm 6$  frente a  $19 \pm 12$  días). La mortalidad hospitalaria fue del 15% en el grupo intervención y 11% en el grupo control. Aunque el coste de los gases utilizados durante la ventilación es mayor para el grupo helio-oxígeno, el coste final de los pacientes era significativamente menor en el grupo intervención. Los autores concluyen que mientras se realizan otros ensayos para dilucidar si existen subgrupos de pacientes a los que la mezcla helio-aire pueda mejorar la incidencia de intubación y la mortalidad, el hecho de que el uso de esta terapia sea coste efectivo puede indicar su uso en los pacientes EPOC con necesidad de VNI (188). Pese a estas conclusiones, las recientes directrices (63,175) no recomiendan el uso rutinario de heliox junto a VNI en el tratamiento del paciente EPOC con exacerbación aguda.

La mejora del pronóstico del paciente con EPOC exacerbado con VNI está ampliamente aceptado en la actualidad, pese a ello muchos pacientes van a presentar intolerancia o rechazo de la técnica ventilatoria. Algunos esfuerzos van dirigidos para reforzar la actitud de los pacientes con EPOC estable, para cuando se inestabilicen mejoren la adherencia al tratamiento con VNI. En este sentido, la demostración de ejemplos prácticos y visuales de la técnica no invasiva favorece la actitud de los pacientes para aceptar la VNI ante una agudización de su enfermedad (189). Otra área de mejora ha sido explorada por otros investigadores. Vaudan y cols analizan la implantación de un equipo especializado en VNI que trata a los pacientes ingresados por EPOC grave (190). En este estudio retrospectivo antes y después, la implantación de este equipo en un centro hospitalario reduce la tasa de intubación y mortalidad de los pacientes.

El uso de VNI en la EPOC exacerbada grave se acompaña en muchas ocasiones con el uso domiciliario de la misma, aunque la evidencia científica para su continuación no es tan fuerte como en el caso de la utilización hospitalaria (191).

### **I.2.7.1.2. Paciente con 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 (BiPAP), en el tratamiento del edema agudo de pulmón cardiogénico para disminuir la morbilidad y mortalidad en estos pacientes. Con respecto a CPAP, BiPAP tiene la capacidad de mejorar el funcionalismo de los músculos respiratorios más eficientemente y revertir o prevenir mejor el fracaso ventilatorio, hipoventilación alveolar y la hipercapnia.

En principio, todos los estudios apuntaban a que el uso de VNI (BiPAP y CPAP) disminuía claramente la necesidad de intubación pero, pese a ello, no se conseguía demostrar una disminución de la mortalidad hospitalaria. Estos estudios fueron recogidos en múltiples revisiones sistemáticas y metaanálisis (99,192-195) 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, aunque ésta última no se consigue demostrar en todos los metaanálisis. En adición, otras conclusiones fueron que pese a las ventajas teóricas del uso de doble nivel de presión, no se demuestran diferencias en el pronóstico si se utiliza CPAP ó BiPAP.

Pese a toda la evidencia a favor del uso de terapia ventilatoria no invasiva en el tratamiento del edema pulmonar cardiogénico, la publicación de un ensayo ha puesto en duda la utilidad de esta terapia (196). Se trata de un ensayo controlado, abierto y aleatorizado, en 26 servicios de urgencias del Reino Unido, en el que 1.069 pacientes adultos con EAPc fueron asignados a recibir tratamiento estándar con oxigenoterapia, o VNI (CPAP ó BIPAP). Los pacientes que recibieron VNI tuvieron una mejoría inicial más rápida (en la primera hora) en los desenlaces secundarios de disnea, acidosis, taquicardia e hipercápnia. Sin embargo, no se evidenció diferencias significativas en la necesidad de intubación ni en la mortalidad hospitalaria. No se encontraron, tampoco, diferencias en los resultados

en función de la gravedad del edema pulmonar, edad, sexo, presencia de infarto agudo de miocardio o historia previa de insuficiencia cardíaca. Como principal limitación de este ensayo clínico, hay que decir que la eficacia de la VNI puede depender de manera decisiva del contexto en que se aplica (experiencia en la técnica, tipo de respirador y de mascarilla utilizados). Aunque los autores afirman que la mayoría de los centros tenían experiencia previa, que se realizó un programa de entrenamiento en todos los hospitales y que se empleó material parecido, deberían haberse controlado estos factores en el análisis de resultados. Éste estudio, en el que se reclutaron más pacientes que en todos los anteriores juntos, contradice los resultados de metaanálisis previos y no muestra ninguna ventaja relevante de la VNI en el tratamiento del EAPc. El estudio plantea entonces dos grandes interrogantes: ¿no es útil la VNI en el EAPc?, y ¿los metaanálisis de estudios pequeños aportan información veraz? No existe una respuesta clara para ninguna de estas preguntas y únicamente nuevos ensayos bien diseñados nos dará la respuesta en un futuro. Mientras tanto, muchos autores siguen recomendando el uso de VNI en el tratamiento del EAPc (197) y en las directrices sobre el uso de VNI en el paciente agudo (63) la recomendación para el uso de CPAP/VNI en el paciente con edema agudo de pulmón cardiogénico, que no presente shock o síndrome coronario agudo que requiera revascularización urgente, es 1A.

Tras la publicación de estas directrices, se ha publicado un metaanálisis (198) donde se demuestra que tanto la aplicación de CPAP como VNI mediante soporte de presión, frente a terapia estándar, disminuyen de forma significativa la intubación endotraqueal, pero únicamente CPAP disminuye la mortalidad de los pacientes. Pero, en este metaanálisis, se realiza además una comparación indirecta ajustada, mediante el cual se demuestra que el uso de VNI en modo soporte de presión también disminuye la mortalidad comparada con terapia estándar. Más reciente aún, ha sido publicada una revisión de la Cochrane Library por Vital y cols (199) , que sintetiza los resultados de 32 estudios, entre ellos, algunos de los anteriormente citados, con un total de 2.916 pacientes con EAPc, comparando el tratamiento de soporte ventilatorio con VNI con respecto al tratamiento médico convencional. Los hallazgos se resumen en que el uso de la VNI disminuye la mortalidad hospitalaria (RR = 0,66, IC-95% = 0,48-0,89), y la tasa

de intubación (RR = 0,52, IC-95% = 0,36-0,75), sin encontrar diferencias en la estancia hospitalaria, aunque sí disminuye la duración de la estancia en UCI en 1 día (-0,89 días, IC 95% = -1,33,-0,45). Tampoco se encuentran diferencias en el aumento de incidencia de infarto agudo de miocardio durante el tratamiento con VNI (RR = 1,24, IC-95% = 0,79-1,95) ni después (RR = 0,70, IC-95% = 0,11-4,26). Se observan pocos efectos adversos con el uso de la VNI comparado con el tratamiento médico. Concluyen que la VNI es eficaz y segura en el tratamiento del EAPc, y que la evidencia en la disminución de la mortalidad se deriva de pequeños estudios, por lo que son necesarios más estudios bien diseñados y con un buen número de pacientes.

Otro punto de interés en relación con el tratamiento del edema agudo de pulmón cardiogénico y el uso de VNI, es la posible asociación de esta última con el incremento de síndrome coronario agudo en los pacientes con edema cardiogénico. En 1997, Mehta y cols (200) publican un estudio controlado donde los pacientes con edema cardiogénico se aleatorizan a BiPAP o CPAP. El estudio debe de suspenderse de forma prematura al observar un incremento en la presencia de infarto agudo de miocardio en el grupo BiPAP. Sin embargo, el 71% de los pacientes en el grupo BiPAP presentaban en el momento de la aleatorización dolor torácico frente al 31% en el grupo CPAP, lo que sugiere un posible sesgo de selección de los pacientes. Un segundo ensayo que contribuyó a la relación entre ambos hecho, fue publicado unos años más tarde (201). En 40 pacientes con edema cardiogénico se compara el uso de BiPAP y dinitrato de isosorbide a dosis bajas frente a dinitrato de isosorbide a dosis elevadas. El ensayo hubo de suspenderse en el primer análisis intermedio al evidenciarse una incidencia de infarto agudo de miocardio en las primeras 24 horas de estancia en el hospital del 55% en el grupo con VNI y 10% en el tratamiento médico. El resultado final combinado (muerte, intubación o infarto en las primeras 24 horas) se presentó en el 85% en el grupo VNI y 25% en el de tratamiento médico.

También se ha analizado en estudios observacionales la relación entre la etiología coronaria del edema agudo de pulmón y la efectividad de la VNI. Rustherholtz y cols (202) analizan el efecto de la VNI en 26 pacientes con edema agudo de pulmón



cardiogénico. El fracaso de la VNI en los pacientes con infarto agudo de miocardio fue del 80% mientras que en los que tenían otra etiología fue de 9,5%. Todos los pacientes con fracaso e infarto murieron finalmente. Sin embargo estos hallazgos iniciales no fueron confirmados en nuevos estudios bien diseñados (203,204) ni en metanálisis (199), concluyendo que la utilización de VNI no es peligrosa y no supone un riesgo en el paciente que presenta edema pulmonar cardiogénico. En un metaanálisis reciente, Agarwad y cols, donde evalúa la terapia no invasiva mediante soporte de presión frente a CPAP en el tratamiento del edema agudo de pulmón cardiogénico, encuentra que la odds ratio para el desarrollo de infarto agudo de miocardio era de 0,8 (intervalo de confianza 95% 0,36 a 1,76) pero que en los estudios donde el soporte de presión se había realizado mediante un protocolo de utilización de presión fija, en vez de ir variando los niveles de presiones a las circunstancias del paciente, era de 5,06 (intervalo confianza al 95% 1,66 a 15,44). Los autores concluyen afirmando que la utilización de VNI mediante soporte de presión es tan segura como la CPAP en el tratamiento de los pacientes con edema pulmonar cardiogénico si se utiliza protocolos donde los niveles de presiones utilizados varían dependiendo de las características y evolución de los parámetros respiratorios y analíticos (205).

También en esta patología se han analizado los factores de riesgo para fracaso de la VNI y mortalidad hospitalaria (206,207). Entre las variables que en análisis multivariante se relaciona con el fracaso están las complicaciones derivadas de VNI, la mayor gravedad al ingreso o durante la evolución, el nivel de PaCO<sub>2</sub> y PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> al ingreso y la evolución de la frecuencia respiratoria a la hora de iniciado el tratamiento, así como la procedencia de planta de hospitalización en vez de urgencias y la presencia de síndrome coronario agudo como desencadenante de edema agudo de pulmón. Las variables asociadas con mortalidad hospitalaria fueron edad avanzada, presión arterial normal-baja, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> baja, hipocapnia y anemia (207). Otros factores implicados en una peor evolución fueron la presencia de orden de no intubación y el fracaso de la técnica ventilatoria (206).

El edema agudo de pulmón cardiogénico supone una urgencia médica, que puede tratarse mediante soporte no invasivo en el medio hospitalario (en UCI o en Urgencias) y también en el extrahospitalario. En el medio extrahospitalario 2 ensayos controlados y aleatorizados han sido recientemente publicados. En un estudio multicéntrico (208) la aplicación de CPAP mejoraba el pronóstico de los pacientes valorado mediante un resultado compuesto de muerte, presencia de criterios de intubación y criterios clínicos. Sin embargo, otro estudio (209), la CPAP extrahospitalaria no mostró ninguna ventaja con respecto al tratamiento convencional. En el área de urgencias se han realizado múltiples estudios, recogidos en un metaanálisis (194), donde se demuestra reducción de intubación y mortalidad en los pacientes con soporte no invasivo frente a terapia convencional. Posteriormente a este metaanálisis se han publicado algunos trabajos que estudian la aplicación de terapia no invasiva en el área de Urgencias. Ferrari y cols (210) en un estudio multicéntrico no evidencia ninguna ventaja en el uso de CPAP en pacientes con edema pulmonar cardiogénico tratados en el área de urgencias de 3 hospitales italianos. Nouira y cols (211) en un ensayo multicéntrico aleatorizado en 4 unidades de emergencias, compara CPAP frente a soporte de presión en el tratamiento del edema pulmonar cardiogénico. En este estudio aunque existe una tendencia a presentar menos intubaciones y mortalidad en el grupo de VNI con soporte de presión, las diferencias no alcanzaban significación estadística. Sin embargo, la resolución de los síntomas fue significativamente más rápida con VNI que con CPAP. Debido a ello, L'Her (212) en una editorial recomienda el uso de CPAP o VNI dependiendo del lugar donde se atiende al paciente, de la experiencia del equipo médico en el uso de estos dispositivos y de los equipos disponibles. Para este autor, la precocidad en la resolución de los síntomas respiratorios es un objetivo importante a la hora de evaluar el modo ventilatorio a elegir, y recomienda el uso de VNI mediante soporte de presión si el paciente recibe tratamiento en UCI y CPAP en el área de urgencias.

La síntesis, pese a los resultados a veces contradictorios, de toda esta evidencia ha motivado la inclusión de esta modalidad terapéutica como soporte ventilatorio con diferente grado de recomendación en las diferentes directrices del tratamiento del fallo respiratorio agudo cardiogénico (213).

### **I.2.7.1.3. Paciente con insuficiencia respiratoria hipoxémica**

Tradicionalmente en el paciente con fracaso respiratorio hipoxémico, la aplicación de VNI ha sido considerada como una medida de soporte subóptima y con resultados contradictorios. No obstante, en algunos estudios y en grupos seleccionados de pacientes se han comunicado beneficio clínico. Wysocki y cols (214) estudian 40 pacientes con IRA, no relacionada con EPOC, a los que aleatoriza a VNI o tratamiento convencional. La necesidad de intubación y la mortalidad hospitalaria no difirió en ambos grupos de estudio, excepto en el subgrupo de pacientes que cuando se aleatorizaban presentaban PaCO<sub>2</sub> elevada. Antonelli y cols en un ensayo aleatorizado (12) compara VNI frente a ventilación invasiva en un grupo muy heterogéneo de pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica, demostrando una reducción en las complicaciones y estancia en los pacientes con VNI y una tendencia a disminuir la mortalidad en estos pacientes. Honrubia y cols en un estudio similar al anterior, aunque incluyendo pacientes con exacerbación de EPOC (215), estudia 64 pacientes con diferentes etiologías de IRA aleatorizados a VNI o ventilación convencional invasiva, encontrando una tendencia a menor mortalidad y complicaciones en pacientes con VNI. Ferrer y cols (94) en un estudio aleatorizado multicéntrico demuestra que la aplicación de VNI sobre oxigenoterapia convencional disminuye las complicaciones y la mortalidad hospitalaria. Pero no todos los trabajos han presentado resultados beneficiosos. Así, en un ensayo aleatorizado comparando CPAP frente a oxigenoterapia convencional en pacientes con IRA hipoxémica (95), la aplicación de CPAP no mejora la tasa de intubación ni la mortalidad de los pacientes.

Sin embargo al analizar estos trabajos se observa que la población estudiada es muy heterogénea, donde se mezcla pacientes con neumonía, SDRA, edema agudo de pulmón cardiogénico, atelectasias, etc. y la posibilidad de éxito o fracaso de la VNI puede ser muy variable en estos pacientes. Ha sido publicado un metaanálisis que sintetiza los resultados de 8 ensayos controlados y aleatorizados sobre el uso de VNI con respecto a terapia estándar en pacientes con IRA hipoxémica,

excluyendo a los pacientes con edema agudo de pulmón cardiogénico y exacerbaciones de EPOC (166) cuyas conclusiones eran que el uso de VNI podrían suponer un beneficio en el paciente al disminuir la intubación, reduciendo la estancia y la mortalidad en UCI sin modificar la mortalidad hospitalaria, observándose una amplia variabilidad en los estudios debido a la diferente población estudiada.

Debido a ello, es preferible trabajos donde los pacientes incluidos presenten el mismo diagnóstico. En este sentido, Confalonieri y cols (216) publican un ensayo controlado y aleatorizado multicéntrico en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, donde la VNI consigue reducir la necesidad de intubación y la estancia en UCI, pero no la mortalidad ni la estancia hospitalaria. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con diagnóstico de EPOC la reducción de mortalidad a los 2 meses alcanza la significación estadística. Unos años más tarde, Brambilla y cols (217) analiza la eficacia de CPAP aplicada mediante Helmet frente a oxigenoterapia convencional en 81 pacientes con neumonía adquirida en la comunidad grave. La tasa de pacientes que cumplen criterios para intubarse fue del 15% en el grupo de pacientes tratados con CPAP, y del 63% en el grupo de pacientes tratados con oxigenoterapia convencional ( $p < 0,001$ ), aunque los pacientes que realmente se intuban son menos (2 pacientes en el grupo CPAP y 1 paciente en el grupo control). La mortalidad no difiere de forma significativa, siendo del 5% en los pacientes con CPAP y del 17% en los pacientes con oxigenoterapia convencional.

La utilidad de la VNI, más allá de los ensayos controlados, en el paciente con neumonía grave es discutida, con un porcentaje de fracasos elevado que puede alcanzar hasta el 75% (218). Esta variabilidad en el éxito de la VNI también ha sido costatada en las series de pacientes con neumonía tratados con VNI durante la epidemia de gripe debida a virus H1N1 (219,220).

También se ha evaluado los factores de riesgo para fracaso de VNI en el paciente con neumonía adquirida en la comunitaria grave (221,222). Los factores de riesgo para fracaso de la VNI son relacionados con los valores de los parámetros fisiológicos (frecuencia cardiaca, bicarbonato sérico y  $PaO_2/FiO_2$ ) a la hora de

iniciada la VNI), gravedad del paciente y el incremento del infiltrado radiográfico en las primeras 24 horas de evolución.

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

Pocos estudios bien diseñados se han realizado analizando la utilidad y seguridad de VNI en las formas más graves del fallo respiratorio. Sin embargo, un estudio observacional multicéntrico de pacientes con SDRA tratados con VNI muestra que en un porcentaje elevado se puede evitar la intubación endotraqueal (223). Se han publicados varios metaanálisis sobre VNI y SDRA. En uno de ellos, los autores incluyen estudios no controlados y controlados aleatorizados (224). El porcentaje de intubación de los pacientes tratados con VNI está alrededor del 50%. Más reciente, Luo publica un nuevo metaanálisis que sintetiza los resultados de 6 ensayos clínicos aleatorizados, incluyendo los pacientes con SDRA que se incluían en ensayos controlados de población con diferentes etiologías de fracaso respiratorio agudo hipoxémico, incluyendo un total de 227 pacientes con lesión pulmonar aguda o SDRA. Los resultados muestran que la tasa de intubación es menor en los pacientes tratados con VNI (RR = 0,59, IC 95% = 0,44-0,80), sin encontrar diferencias significativas en la mortalidad tanto en UCI (RR = 0,69, IC 95% = 0,45-1,07) como hospitalaria (RR = 0,52, IC 95% = 0,17-1,58). Concluyen que el uso precoz de la VNI puede disminuir la tasa de intubación orotraqueal en pacientes con lesión pulmonar aguda/SDRA, sin encontrar diferencias en la mortalidad (225).

Sin embargo hay que tener en cuenta que el SDRA forma parte del síndrome de disfunción orgánica múltiple, y la asociación con fracaso de otros órganos, sobre todo el hemodinámico, hace que el fracaso de la VNI sea muy frecuente, que en algunos casos llega al 100% de los pacientes (226). Debido a ello, en las actuales directrices sobre uso de VNI, se ha considerado que el soporte ventilatorio no invasivo en el SDRA/lesión pulmonar aguda no está recomendado (63) con un

nivel de evidencia 1C (nivel de evidencia fuerte pero nuevos estudios pueden modificar esta recomendación). Pese a ello, muchos clínicos prefieren dar una oportunidad a la VNI en estos pacientes. En una reciente serie de 96 casos de SDRA analizados de forma prospectiva, con una tasa de fracasos de 47,5%, siendo la gravedad del SDRA y la presencia de shock los factores de riesgo fundamentales para el fracaso del soporte no invasivo (227) y en un estudio multicéntrico de pacientes con SDRA, el 14,4% de ellos son tratados inicialmente con VNI (228). Y esto teniendo en cuenta la ausencia de una evidencia para su uso. De hecho, un reciente ensayo aleatorizado multicéntrico de pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica, excluyéndose a pacientes con EPOC, edema agudo de pulmón y neutropenia, asignándose a los pacientes a VNI, alto flujo de oxígeno u oxigenoterapia convencional muestra que la tasa de intubación endotraqueal es similar en los 3 grupos, con un análisis a posteriori en los pacientes más graves a favor de la oxigenoterapia a alto flujo, que además muestra menor tiempo en el soporte ventilatorio y mayor confort (9). Pese a estos resultados, aun no está lo suficientemente aclarado cual es la terapia idónea en el tratamiento de esta entidad (229) y posiblemente lo que deba de hacerse es una individualización de la terapia dependiendo de las características del individuo y de la patología que presente, y donde la terapia secuencial de ambas modalidades también puede jugar un papel importante en estos pacientes (230).

Otro grupo de pacientes donde el fracaso respiratorio agudo hipoxémico es frecuente es en los afectos de traumatismos torácicos. Varios ensayos controlados y aleatorizados han sido publicados evaluando la eficacia de la VNI frente a la oxigenoterapia convencional para evitar la intubación. Estos ensayos han sido recopilados y sintetizados en varios metaanálisis, el ultimo publicado en 2014, concluyendo que la aplicación de la VNI para este tipo de pacientes con trauma torácico e insuficiencia respiratoria puede disminuir la tasa de intubación, complicaciones y estancia en UCI (231).

Otro punto de interés es el análisis de los factores relacionados con el fracaso de la VNI en estos pacientes. Pocos estudios han evaluado los factores de riesgo para fracaso de la VNI en la población hipoxémica. Antonelli y cols en un estudio multicéntrico (129) analizan 354 pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica de etiología diversa. Mediante análisis multivariante la presencia de SDRA o neumonía, mayor gravedad al inicio de la VNI y una  $PaO_2/FiO_2$  igual o menor a 146 a la hora de iniciada la VNI, fueron los predictores independientes de fracaso.

Dentro de la aplicación de la VNI en paciente con IRA hipoxémica ha habido controversia sobre el uso de la misma en las pandemias infecciosas de los últimos años. Aunque una de las primeras indicaciones de VNI, mediante pulmón de acero, fue realizada durante la epidemia de poliomielitis del siglo XX, posteriormente el uso de VNI decayó con el auge de la ventilación a presión positiva. En la actualidad, el uso de VNI en los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda en el marco de una pandemia por infección vírica respiratoria es objeto de discusión y polémica (232). La posibilidad de contaminación del personal sanitario debido a los aerosoles infectados expulsados a través de los ventiladores hace que algunos organismos contraindiquen el uso de VNI en casos de pandemias (233). En el caso de Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) inicialmente se observó diseminación de la enfermedad entre sanitarios cuando los pacientes recibieron VNI, aunque posteriormente se observó que la posibilidad de infección en el personal sanitario era mayor con ventilación invasiva que con no invasiva (234), y lo que había que hacer era dotar a los sanitarios que se encargaban de esos pacientes de las medidas de protección adecuadas. Similar polémica se ha producido durante la más reciente pandemia debida al virus de la gripe H1N1. La directrices iniciales del plan de contingencia de la Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias fue la no recomendación del uso de VNI en pacientes con fallo respiratorio salvo en casos aislados. Aproximadamente un 30% de estos pacientes muy graves fueron manejados inicialmente con VNI, observándose un alto porcentaje de fracaso (75%) (235). La mortalidad entre los pacientes en los que fracasó la VNI fue del 38%, asociándose el retraso en la

intubación a un mayor riesgo de muerte. Recientemente se ha publicado el registro nacional español de neumonía viral H1N1 tratados con VNI (219), donde este tipo de soporte ventilatorio se realizó en el 25,8% de los pacientes con un fracaso del 60%. Aunque la VNI no pueda ser considerada una técnica de elección para ventilar a los pacientes con esta entidad y fracaso respiratorio agudo grave, sí es posible su utilización en centros con gran experiencia en la técnica.

Algunas consideraciones deben de hacerse sobre el uso de VNI en el paciente con IRA hipoxémica “de novo” en contraposición del paciente con insuficiencia respiratoria crónica agudizada. En una amplia serie prospectiva de pacientes en ventilación mecánica reclutadas en 70 UCIs francesas, se demuestra que el fracaso de la ventilación no invasiva seguida de intubación endotraqueal en aquellos pacientes que presentaban IRA “de novo” condicionaba un incremento de la probabilidad de muerte (236). Aunque sin una explicación definitiva se hipotetiza sobre si el uso inadecuado en paciente en el que no está indicada o bien la prolongación excesiva de VNI en paciente que no mejora de forma significativa puede suponer un riesgo para un desenlace funesto. Sin embargo, estas conclusiones no son definitivas, los mismos autores han publicado un nuevo estudio donde el seguimiento de los pacientes con insuficiencia respiratoria de novo con fracaso de VNI no conlleva mayor mortalidad (73).

#### **I.2.7.1.4. Paciente inmunodeprimido con fracaso respiratorio agudo**

El aumento de las complicaciones infecciosas relacionadas con el empleo de la VMI es el principal factor determinante para considerar el uso de VNI en los pacientes con inmunosupresión. Los pacientes que reciben drogas inmunosupresoras o padecen otras formas de inmunosupresión, los que presentan enfermedad maligna hematológica, neutropenia de cualquier causa y los que reciben trasplante de órganos son los que presentan mayor riesgo. Los pacientes que sufren cualquier forma de cáncer son especialmente predispuestos a la patología respiratoria, presentando con mucha frecuencia fatiga muscular, infiltrados pulmonares de



diversas etiologías y disminución de la reserva orgánica, lo que los hace muy vulnerables al desarrollo de insuficiencia respiratoria aguda. Los estudios publicados relacionando la VNI con el paciente inmunodeprimido se pueden agrupar en dos tipos: los que se han realizado en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia adquirida en humanos (VIH), y los realizados en otros tipos de inmunodepresión. En la infección por VIH, la aplicación de VNI en pacientes con neumonía por *Pneumocystis jirovecii* evita la intubación en alrededor del 70% de los pacientes (237,238). También se ha evaluado la efectividad de VNI en el paciente VIH + y VIH- y neumonía por *Peumocystis jirovecii*. La frecuencia de fracasos de VNI fue mayor en los pacientes con VIH- que VIH+, 71 y 13% respectivamente (239).

En otros tipos de pacientes con inmunodepresión, se han publicado dos ensayos controlados y aleatorizados que exploran la eficacia de la VNI frente a terapia convencional. En el primero, en el que se analizan 40 pacientes con trasplante de órgano sólido, la VNI disminuye la necesidad de la intubación endotraqueal con respecto a oxigenoterapia convencional (20% frente al 70%), las complicaciones fatales (20% frente al 50%), la estancia en UCI en los supervivientes ( $7 \pm 5$  frente a  $10 \pm 6$  días) y muestra una tendencia, no significativa, a disminuir la mortalidad hospitalaria (35% frente a 55%) (240). Por su parte, Hilbert y cols (241) aleatorizan a 52 pacientes con diferentes tipos de inmunodepresión que presentan insuficiencia respiratoria aguda de diferentes etiologías. La aplicación de la VNI, en un protocolo de uso del soporte ventilatorio de forma discontinua y realizada de forma precoz, consigue disminuir la frecuencia de intubación (46% frente a 77%), las complicaciones (50% frente a 81%) y la mortalidad hospitalaria (50% frente a 81%). En un análisis de subgrupos, el grupo de pacientes que más se beneficia de la VNI son aquellos con cáncer hematológico y neutropenia.

Debido a estos 2 estudios aleatorizados, las directrices actuales (63) otorgan grado de recomendación 2B para el uso de VNI en el paciente inmunodeprimido e insuficiencia respiratoria aguda (recomendación débil y posibilidad de que nuevos estudios modifiquen esta recomendación). Sin embargo, recientemente se ha publicado un nuevo ensayo aleatorizado, multicéntrico, en 374 pacientes críticos inmunodeprimidos, la mayoría recibiendo tratamiento para neoplasia de órgano

sólido o hematológico. Aunque el fracaso del tratamiento fue mayor en el grupo asignado a oxigenoterapia (44,8% frente a 38,2%), así como la mortalidad a 28 días (27,4% frente a 24,1%), ambas no alcanzaron la significación estadística (242). Este estudio ha sido criticado por varios motivos y sus conclusiones puestas en duda (243) con lo cual el verdadero papel de la VNI en el tratamiento de los pacientes con inmunodepresión está aún por dilucidar. Está polémica sobre el uso de VNI está centrado sobre todo en el paciente con cáncer. Durante años, los pacientes afectos de cáncer de órgano sólido o hematológico se consideraban no candidatos a ingreso en UCI fundamentalmente al no considerarse la utilidad de la intubación endotraqueal y ventilación mecánica por la elevada mortalidad que presentaban estos pacientes. Sin embargo, en los últimos años se ha ido produciendo un cambio de mentalidad de los médicos encargados de estos pacientes al contrastar un incremento de supervivencia de los pacientes incluso cuando se aplica ventilación invasiva. Más allá de los ensayos controlados y aleatorizados, múltiples series de casos no controlados han sido publicados sobre el uso de VNI en el paciente con cáncer, sintetizados en un excelente revisión (244). En los estudios observacionales que incluyen series de casos con pacientes con cáncer, la proporción de pacientes tratados con VNI varía entre el 4% y el 39%, evitándose la intubación entre un tercio y la mitad de ellos. Sin embargo, los resultados de los estudios muestran resultados controvertidos. En un estudio reciente retrospectivo de una cohorte de 137 pacientes hematológicos ingresados en UCI por insuficiencia respiratoria aguda dentro de las primeras 24 horas de estancia en UCI, 24 reciben VNI, 67 intubación y ventilación invasiva y 46 oxigenoterapia simple. La mortalidad hospitalaria de los 3 grupos fue 75%, 80%, y 47% respectivamente. La elevada mortalidad en los pacientes con VNI es debida a la alta tasa de fracaso de la misma (75%). Mediante análisis multivariante, el soporte ventilatorio inicial no mostró ser un predictor independiente de mortalidad (245). Gristina (246) en un estudio prospectivo multicéntrico italiano estudia a 1.302 pacientes con hemopatía maligna. La VNI se aplica en el 21% de los pacientes. La aplicación de VNI condiciona una mortalidad hospitalaria más baja que en los pacientes intubados, y en los pacientes en los que fracasa el soporte no invasivo, la mortalidad es similar a la de aquellos que se intuban de inicio. Derivado de estos trabajos, algunos autores (247) han recomendado que en un

paciente con cáncer e IRA hipoxémica se realice un intento con VNI siempre que no existan contraindicaciones para su uso y no presente un alto riesgo para fracaso (necesidad de vasopresores, fallo multiorgánico, afectación de la vía aérea por la neoplasia, SDRA, etiología desconocida de la IRA). De esta forma, en una reciente revisión sistemática (248) se concluye que la VNI se puede asociar a un menor riesgo de muerte en pacientes hematológicos con insuficiencia respiratoria, pero pudiendo empeorar el pronóstico en los pacientes en los que el soporte fracasa sobre todo en los pacientes menos graves.

Otro punto de interés en los pacientes inmunodeprimidos es determinar el momento ideal para iniciar el soporte no invasivo. El paciente inmunodeprimido grave es un paciente especial, donde la instauración de VNI debería de aplicarse de forma precoz en el marco del fracaso respiratorio. Adda y cols (249) encuentra en su serie de 99 pacientes con hemopatía maligna que uno de los predictores de fracaso de la VNI es el retraso en instaurarla. En este sentido, Squadrone y cols (250) aleatoriza a 40 pacientes con hemopatía maligna con un frecuencia respiratoria  $> 25$  y una  $SpO_2 < 90\%$  con aire ambiente. La utilización de CPAP frente a oxigenoterapia convencional, disminuye la necesidad de ingreso en UCI, y, dentro de estos pacientes, la necesidad de intubación endotraqueal. Sin embargo estos resultados contrastan con los obtenidos por Wencke y cols (251) en pacientes que presentan insuficiencia respiratoria tras trasplante de precursores hematopoyéticos. Los criterios de inclusión son similares a los del estudio de Squadrone. Sin embargo la utilización de CPAP en planta de hematología no logra disminuir la necesidad de ingreso en UCI, ni la intubación endotraqueal ni la mortalidad.

Como en el resto de patologías, también se ha determinado los factores de riesgo relacionados con el fracaso de la VNI. La mayor gravedad de los pacientes al ingreso, la frecuencia respiratoria elevada durante la VNI, el inicio de VNI tardío tras el ingreso en UCI, necesidad de vasopresores o de técnicas continuas de

reemplazo renal, así como el diagnóstico de SDRA/lesión pulmonar aguda como causa de la IRA (247) son factores predictores de fracaso.

#### **1.2.7.1.5. Paciente que en el periodo postextubación presenta o puede presentar insuficiencia respiratoria aguda**

La aplicación de VNI en el paciente previamente intubado se puede enmarcar en tres contextos diferentes. En primer lugar, en el paciente que tras ser extubado presenta fracaso respiratorio postextubación. En segundo lugar, en la facilitación del “destete” del ventilador en el paciente que no cumple criterios para ser extubado. Por último, se ha utilizado la VNI de forma “profiláctica”, para prevenir el fracaso postextubación en el paciente que al ser extubado no presenta fracaso respiratorio pero sí tiene factores de riesgo para desarrollarlo en las siguientes horas. La primera indicación de VNI en el periodo postextubación es el motivo de este trabajo y se discutirá en otro apartado.

La VNI se ha utilizado como una herramienta para facilitar la liberación de la VM invasiva y el tubo endotraqueal. Se trata de un subgrupo de pacientes en los cuales fracasa el destete convencional, y pese a no cumplir criterios clínicos, los pacientes son extubados, para inmediatamente aplicar VNI generalmente en soporte de presión. Múltiples estudios aleatorizados y controlados han evaluado el soporte ventilatorio no invasivo para la facilitación del destete de la VMI. Recientemente ha sido publicado un metaanálisis y revisión de la Cochrane por Burns y cols (252), que sintetiza los ensayos clínicos aleatorizados y cuasi aleatorizados publicados hasta el momento. Analizan un total de 16 estudios, sumando 994 pacientes, la mayoría EPOC. Comparando con la modalidad de weaning invasivo, la VNI reduce la mortalidad (RR = 0,52; NNT: 10; IC-95% = 7-22), la neumonía asociada a ventilación mecánica (RR = 0,25; NNT: 5, IC-95% = 4-6), estancia en UCI (-5,6 días, IC-95% = -7,9 a -3,3 días) y duración de ventilación mecánica (-5,6 días, IC-95% = -9,5 a -1,8 días). El beneficio en la mortalidad no difirió en los estudios reclutando únicamente pacientes con EPOC de los que estudiaban población mixta. Sin embargo en las directrices recientemente publicadas (63) cuando analiza los estudios con población mixta no encuentra disminución de mortalidad con el uso de VNI, y recomienda el uso de VNI en la liberación del ventilador solo para

pacientes con EPOC y en centros con amplia experiencia en esta terapia (grado 2B), no recomendándose en pacientes de bajo riesgo (grado de recomendación 2C).

En último lugar, la aplicación de VNI “profiláctica” ha sido evaluada para evitar la reintubación en pacientes de alto riesgo (ancianos, intento previo de weaning fallido, insuficiencia cardiaca congestiva, PaCO<sub>2</sub> elevada tras la extubación, comorbilidades asociadas, estridor tras la extubación, gravedad de la enfermedad y obesidad mórbida), fundamentalmente en pacientes con fracaso respiratorio crónico. La posible utilidad de esta modalidad de terapia vino de la mano de la publicación de 3 ensayos aleatorizados donde se estudia esta opción terapéutica como ayuda preventiva para evitar el fracaso respiratorio en paciente de alto riesgo para desarrollarlo. En el primero de ellos, Nava y cols (253) aleatoriza a 97 pacientes con riesgo de fracaso respiratorio postextubación a VNI o tratamiento estándar. La aplicación de VNI consigue reducir la necesidad de intubación y la mortalidad en UCI pero no la hospitalaria. En el siguiente ensayo, Ferrer y cols (254) evalúa 162 pacientes en riesgo para desarrollar fracaso respiratorio postextubación demostrando una disminución del fracaso postextubación y mortalidad en UCI en los pacientes que recibieron VNI, pero la mortalidad a los 90 días no varió en ambos grupos de pacientes. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con hipercapnia en el momento de la extubación, sí se consiguió una reducción de la mortalidad a los 90 días. Debido a ello Ferrer (255) lidera un nuevo ensayo, multicéntrico, donde se incluyen paciente con patología respiratoria crónica y que en la prueba en T antes de la extubación presentan hipercapnia. Se reclutaron 106 pacientes y se aleatorizaron a terapia estándar o VNI durante 24 horas. Se permitía la VNI de rescate en los pacientes con terapia estándar que presentaban empeoramiento respiratorio. La aparición de fracaso respiratorio y la mortalidad a los 90 días fue menor en el grupo VNI.

Lin en su metaanálisis (256), encuentra que la aplicación de VNI no disminuye de forma significativa la tasa de reintubación (RR = 0,75, IC-95% = 0,45-1,15). En el subgrupo de pacientes con extubación programada (849 pacientes), sí se objetivó que el uso de la VNI disminuye la tasa de reintubación (RR = 0,65, IC-95% = 0,46-0,93), la mortalidad en UCI (RR = 0,41, IC-95% = 0,21-0,82) y hospitalaria (RR =

0,59, IC-95% = 0,38-0,93), comparado con tratamiento médico. Tras la publicación de este metaanálisis, han sido publicado otros ensayos aleatorizados que han sido incluidos por Bajaj y cols (257) en otro nuevo metaanálisis incluyendo un total de 1.144 pacientes. Concluyen que el uso de la VNI disminuye la tasa de reintubación respecto a aquellos pacientes tratados con oxigenoterapia convencional (10,8% frente a 17,8%), sobre todo en pacientes EPOC (RR = 0,33; IC 95% = 0,16-0,69) y en pacientes en los que se prevee un alto riesgo de fracaso en la extubación (RR =0,47; IC-95% = 0,32-0,70). En el resto de los pacientes, no hay diferencias significativas en la tasa de reintubación en los dos grupos (RR =0,66; IC-95% = 0,25-1,73). Los autores concluyen que el uso precoz de la VNI puede beneficiar a pacientes con extubación programada, ya que puede disminuir la tasa de reintubación y la mortalidad

#### **I.2.7.1.6. Paciente con insuficiencia respiratoria con otras indicaciones para VNI**

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

- Exacerbación aguda de asma. La mayoría de pacientes con exacerbación asmática responden fácilmente al tratamiento mediante medicación broncodilatadora y antiinflamatoria, y sólo una minoría de ellos se deterioran hasta el punto de precisar soporte ventilatorio. La evidencia para el uso de VNI es bastante limitada. Existen diferentes series de casos publicadas que evalúan esta técnica en el paciente con ataque agudo asmático. Meduri y cols en su serie retrospectiva de 17 pacientes con asma agudo grave (pH arterial medio de 7,25) la utilización de VNI evita la intubación en el 88% de los casos (258). Unos años más tarde Fernández y cols (259), analiza retrospectivamente los casos de asma atendidos en UCI durante un periodo de 7 años. En este periodo ingresan 58 pacientes de los cuales 22 pacientes son tratados con VNI (66% de los pacientes que

cumplían criterios clínicos para iniciar soporte no invasivo). La frecuencia de intubación fue del 11%.

Se han publicado varios ensayos controlados y aleatorizados del uso de VNI en pacientes con ataque agudo de asma. En el primero de ellos Holley y cols (260) aleatoriza a 35 pacientes a VNI nasal o tratamiento médico. Los pacientes en el grupo control eran ligeramente más acidóticos (7,32 frente a 7,35). La frecuencia de intubación fue del 5,3% en el grupo VNI y 12,5% en el control, con una disminución no significativa en la estancia hospitalaria. En el segundo estudio, Soroksky y cols (261) aleatoriza a 30 pacientes (pH medio 7,41 y 7,40 en grupo intervención y control). En este estudio, ningún paciente precisó intubación, pero en el grupo con VNI el funcionalismo respiratorio mejoró más rápidamente y se redujo de forma significativa la necesidad de ingreso hospitalario. En el tercer estudio, Soma y cols (262) aleatoriza a 44 pacientes en 3 brazos, 16 pacientes en el grupo de VNI denominado de alta presión (IPAP 8 cmH<sub>2</sub>O y EPAP de 6 cmH<sub>2</sub>O), 14 en el grupo de baja presión (IPAP 6 cmH<sub>2</sub>O y EPAP 4 cmH<sub>2</sub>O) y 14 en el grupo de oxigenoterapia simple. De los 30 pacientes con VNI, 2 fueron excluidos por intolerancia. En el trabajo no se hace mención al pH arterial de los pacientes pero la frecuencia respiratoria media era menor de 25 en los 3 grupos. No precisó intubación ningún paciente. La aplicación de BIPAP se acompaña de mejoría sintomatológica y en el funcionalismo pulmonar. En el último estudio publicado (263) se estudian 53 pacientes ingresados en UCI por ataque agudo de asma grave, aleatorizándose a VNI con mascarilla oronasal o tratamiento estándar. El grupo tratado con soporte ventilatorio presenta una tendencia a una mejoría más pronunciada en la obstrucción bronquial medida mediante volumen espiratorio forzado en 1 segundo, una menor estancia en UCI y hospital, así como menor necesidad de medicación broncodilatadora. Dos pacientes en el grupo VNI fueron intubados y ninguno en el grupo control, sin embargo, 4 pacientes de este grupo precisaron VNI ante el fracaso de la medicación estándar. Ningún paciente falleció.

Los estudios publicados hasta el momento han sido recogidos en un reciente metaanálisis publicado por Pallin y cols (264), donde se incluyen un total de 9 estudios, incluyendo ensayos clínicos aleatorizados pero también observacionales y retrospectivos. Concluyen que el uso de la VNI en el ataque agudo de asma se asocia con una mejora importante de las variables fisiológicas (frecuencia respiratoria, flujo pico), y que la mejoría en el flujo pico puede ser por efecto directo de la presión positiva. También observan que no se encuentra ninguna mejoría en la tasa de intubación, mortalidad, duración de la estancia hospitalaria y en UCI.

Si la evidencia para el uso de VNI en el ataque agudo de asma es escasa, tampoco está claro cuando se debe de iniciar el soporte ventilatorio en estos pacientes, ni qué nivel de presiones debemos de utilizar. Algunos autores recomiendan evitar el uso de CPAP y utilizar BiPAP, comenzando con nivel de EPAP de 3 cmH<sub>2</sub>O y aumentar hasta 5 cmH<sub>2</sub>O, y un nivel inicial de IPAP de 7 cmH<sub>2</sub>O y elevar, si necesario, hasta 15 cmH<sub>2</sub>O, y recomendándose su uso dependiendo de la experiencia de los médicos que atienden a los paciente (265).

Dos estudios recientes por el mismo grupo de investigadores (266,267) han analizado el uso de la VNI en el tratamiento de la exacerbación aguda de asma. Aproximadamente el 10% de los pacientes que ingresan por este motivo precisan ventilación mecánica, de los cuales el 40% se realiza de forma no invasiva. La menor mortalidad en estos pacientes con respecto a los intubados puede estar relacionada con una menor gravedad de los pacientes. Un hecho que se encuentra en estos estudios es que el fracaso de la VNI puede estar relacionado con un peor pronóstico, lo que es un argumento a favor para evitar el retraso de intubación en el paciente que no mejora con VNI.

- VNI como método de preoxigenación. Habitualmente, un intento de preoxigenación (ventilación con ambú y mascarilla con oxígeno al 100%



durante 3 minutos) es recomendado durante la apnea relacionada con la medicación necesaria para la intubación, para evitar una desaturación arterial. En pacientes sanos, esta maniobra permite mantener la SpO<sub>2</sub> por encima del 90% entre 6 y 8 minutos. Sin embargo, en los pacientes críticos con fracaso multiorgánico, sobre todo hemodinámico y respiratorio, este tiempo está muy acortado. En la maniobra de intubación del paciente crítico, un 13% de los casos precisa más de 2 intentos para conseguir una intubación exitosa, presentando en estos casos una SpO<sub>2</sub> < 80% en el 25% de los pacientes (268). La técnica de preoxigenación en el paciente inestable mediante ambú con oxígeno a concentración 100% durante 4 minutos, muestra una pequeña mejoría en la PaO<sub>2</sub> sobre todo en paciente con enfermedad cardiopulmonar (incremento de 22 mmHg en la PaO<sub>2</sub>), y elevando la duración de la preoxigenación a 6 y 8 minutos el incremento en la PaO<sub>2</sub> es únicamente marginal (269).

Debido a la dificultad de mejorar la SpO<sub>2</sub> del paciente crítico con las maniobras de preoxigenación convencional, se ha postulado la VNI como un método de preoxigenación más efectivo que la ventilación manual con ambú. En este sentido se han realizado varios ensayos controlados y aleatorizados. Baillard y cols (270) aleatorizan a paciente a recibir presión de soporte no invasiva frente a las medidas habituales. La preoxigenación mejoró la SpO<sub>2</sub> en el grupo control de 90 ± 5% a 93 ± 6%, mientras que en el grupo de VNI fue de 89 ± 6% a 98 ± 2%. Durante la intubación 12 pacientes del grupo control presentaron SpO<sub>2</sub> < 80% frente a 2 del grupo VNI. En un segundo ensayo, Delay y cols (271) aleatoriza a 28 pacientes con obesidad mórbida que van a ser intervenidos de abdomen de forma programada, midiéndose como objetivo la mejoría de la concentración de O<sub>2</sub> al final de la espiración (ETO<sub>2</sub>) con un nivel > 95%. La proporción de pacientes con ETO<sub>2</sub> > 95% fue 93% de los que recibieron VNI y 50% en el grupo de ventilación espontánea, con un tiempo para alcanzar el máximo ETO<sub>2</sub> más corto en el grupo de intervención. Más recientemente Jaber plantea un estudio multicéntrico, antes y después de aplicar una intervención para disminuir las complicaciones relacionadas con la

intubación endotraqueal. Las medidas tomadas antes de la intubación comprendía la presencia de 2 operadores, infusión de salino en ausencia de edema pulmonar cardiogénico, preparación de la sedación y preoxigenación durante 3 minutos con VNI, en caso de insuficiencia respiratoria aguda, mediante soporte de presión entre 5 y 15 cmH<sub>2</sub>O y PEEP de 5 cmH<sub>2</sub>O. Las medidas durante la intervención comprendían secuencia rápida de intubación con maniobra de Sellick y en el periodo post-extubación, confirmación de la colocación correcta del tubo mediante capnografía, noradrenalina si presión arterial diastólica < 35 mmHg, iniciación de la sedación y ventilación “protectora”. El grupo control lo formaban 101 pacientes y el grupo intervención 102. La presencia de hipoxemia grave (SpO<sub>2</sub> < 80%) la presentó el 25% y el 10% de los pacientes en el grupo control y VNI respectivamente., y el colapso hemodinámico (presión arterial sistólica < 65 mmHg o < 90 mmHg durante al menos 30 minutos y resistente a sobrecarga de fluidos) el 26% y 15% respectivamente, sin modificaciones en la estancia y mortalidad en UCI (272). Más recientemente se ha realizado un ensayo aleatorizado y controlado comparando respiración espontánea frente a VNI con y sin PEEP, observándose un menor tiempo en alcanzar la oxigenación óptima con el soporte ventilatorio no invasivo (273)

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

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

postoperatorio para tratar el fracaso respiratorio agudo y en 54% de los encuestados para prevenir atelectasias (274).

La aplicación de VNI en el paciente post-operado ha sido recientemente resumida en 2 revisiones sistemáticas (63,275), diferenciándose los trabajos publicados entre los que intentar prevenir el fracaso respiratorio y los que se realizan en el paciente con IRA postoperatoria.

Prevención de la IRA postoperatoria.- Los estudios realizados con VNI en pacientes de bajo riesgo para desarrollo de fracaso respiratorio son de pequeño tamaño, generalmente sólo se centran en cambios en parámetros fisiológicos o no encuentran diferencias en resultados intubación, estancia o mortalidad hospitalaria (275). La única excepción es un ensayo multicéntrico aleatorizado en 468 pacientes tras cirugía cardíaca (276) donde se compara CPAP durante 6 horas frente a CPAP 10 minutos cada 4 horas. Los pacientes asignados a CPAP prolongada presentaban menos complicaciones y menos reingresos en UCI o intermedios respiratorios, sin diferencias en reintubación, estancia o mortalidad hospitalaria. Tampoco los ensayos que se han publicado, en pacientes de alto riesgo de desarrollar IRA tras el post-operatorio, han mostrado mejoría significativa ni en la intubación ni en la mortalidad. Debido a ello, las directrices actuales (63) no hacen recomendaciones sobre el uso de la terapia no invasiva en estos pacientes.

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

Postoperatorio de cirugía torácica. La resección pulmonar frecuentemente se complica con una disfunción ventilatoria que puede persistir días tras la cirugía. La morbilidad de este tipo de cirugía persiste elevada relacionándose con el volumen de pulmón resecado, siendo las complicaciones pulmonares post-operatorias la causa principal de la mortalidad, sobre todo las derivadas de la intubación y ventilación

mecánica invasiva. La utilización de VNI en estos pacientes tiene como fin evitar la intubación y las complicaciones derivadas de la misma. En un pequeño ensayo controlado y aleatorizado de pacientes en el postoperatorio inmediato tras resección pulmonar programada, la aplicación de IPAP 10 cmH<sub>2</sub>O y EPAP 5 cmH<sub>2</sub>O mostró mejoría en la PaO<sub>2</sub> y disminución del gradiente alveolo arterial de oxígeno, sin cambios en estos parámetros en los pacientes del grupo control con terapia estándar. La aplicación de soporte ventilatorio no mostró cambios en la hemodinámica, funcionalismo respiratorio, espacio muerto ni en la fuga aérea (277). Unos años más tarde Auriac y cols (278) llevan a cabo un ensayo controlado donde aleatoriza a 48 pacientes con insuficiencia respiratoria aguda, tras resección pulmonar, a recibir soporte ventilatorio no invasiva mediante mascarilla nasal o terapia convencional. La aplicación de VNI disminuye de forma significativa la necesidad de intubación (20,8% frente a 50%) y la mortalidad a los 120 días (12,5% y 37,5%), sin modificaciones en la estancia en UCI ni en hospital. Más recientemente se ha publicado un estudio prospectivo de 89 pacientes con IRA tras el postoperatorio de resección pulmonar tratados con VNI, con un éxito del 85,3% y una mortalidad en UCI del 6,7% (279).

Postoperatorio de cirugía cardíaca. También ha sido evaluada la VNI en el postoperatorio de cirugía cardíaca. En un ensayo aleatorizado en 57 pacientes con fracaso respiratorio agudo en el postoperatorio de cirugía cardíaca, se compararon 3 modalidades de VNI, una mediante la aplicación de soporte ventilatorio mediante ventilador convencional de UCI, otra mediante la aplicación de CPAP mediante ventilador, y la última mediante soporte de presión con ventilador no invasivo. La tasa de intubación no difirió de forma significativa (42%, 42% y 53% respectivamente) [280].

La aplicación de VNI no solo ha sido evaluada en pacientes con fallo respiratorio postoperatorio, sino también en el tratamiento de las atelectasias postoperatorias. Pasquina y cols aleatorizan a 150 pacientes tras cirugía cardíaca para tratar atelectasias. La aplicación de VNI en modo soporte de presión mejora el índice radiológico de atelectasia con respecto al uso de CPAP (281).

Un ensayo reciente, controlado y aleatorizado de no inferioridad, ha comparado la VNI frente al oxígeno de alto flujo en pacientes en el postoperatorio cardiaco. Los pacientes seleccionados incluían pacientes con fracaso de pruebas en T, pacientes con insuficiencia respiratoria postextubación y pacientes en riesgo de desarrollarla. El éxito de la terapia evitando la reintubación fue similar con el uso de alto flujo de oxígeno y con VNI (282).

Una reciente revisión evalúa el uso de VNI en pacientes tras cirugía cardiotorácica (283) se analiza el uso tanto en su vertiente profiláctica como terapéutica. Aunque la heterogeneidad de los estudios impiden una fácil generalización de resultados, el uso de VNI parece seguro y eficaz en este tipo de pacientes. Sin embargo, la relevancia en los resultados clínicos no está tan definidos.

Postoperatorio de cirugía abdominal. Varios trabajos han evaluado el papel de la terapia no invasiva respiratoria en el tratamiento del fracaso respiratorio tras cirugía de abdomen. Squadrone y cols (145), lleva a cabo un estudio multicéntrico donde se aleatorizan a pacientes que tras el postoperatorio de cirugía mayor abdominal presentan insuficiencia respiratoria, recibiendo CPAP u oxigenoterapia estándar. El ensayo se termina prematuramente cuando se habían aleatorizado 209 pacientes, al evidenciarse una diferencia de intubación endotraqueal significativa en ambos grupos (1% frente a 10%, respectivamente) y de las complicaciones infecciosas, sin diferenciarse en la estancia y mortalidad en hospital.

En pacientes con postoperatorio abdominal se ha comparado mediante un estudio casos control la utilización de VNI mediante Helmet comparando con mascarilla convencional. La VNI mediante Helmet en estos pacientes disminuye las complicaciones derivadas con la técnica y la necesidad de intubación endotraqueal (284).

También se ha evaluado los factores de riesgo para fracaso de la VNI en paciente postoperado. En un serie retrospectiva de 72 pacientes, la

gravedad inicial y la neumonía nosocomial como causa del fracaso respiratorio fueron los dos únicos factores identificados (285).

Las directrices actuales recomiendan el uso de CPAP en el tratamiento de la IRA en el postoperatorio abdominal con un grado de recomendación 2C, y con el mismo grado de recomendación para el uso de VNI tras la resección pulmonar (63).

- Pacientes muy ancianos. Con el incremento de las expectativas de vida actual, la población anciana, mayor de 75 años, con múltiples comorbilidades es muy frecuente. Aunque la mortalidad hospitalaria de estos pacientes es mayor que la de los de menor edad, se ha demostrado que los pacientes más añosos reciben menos terapias invasivas incluso tras ajustar por gravedad de la enfermedad. Estos pacientes cuando presentan fracaso respiratorio pueden beneficiarse de VNI, incluso cuando existe orden de no intubación. De esta forma se ha observado un incremento progresivo del uso de VNI en estos pacientes (286). En un estudio controlado y aleatorizado (287), se comparaba VNI frente a terapia estándar en 82 pacientes (edad media 81 años y 75% con orden de no intubación) con IRCA de diferentes etiologías, con predominio de EPOC. Únicamente el 7,3% de los pacientes con VNI presentan criterios de intubación mientras que los presentaron el 63,4% del grupo estándar. La mortalidad fue también menor en el grupo VNI (2,4% frente a 14,5%). Resultados similares de efectividad de VNI en pacientes con edad avanzada se han obtenido en estudios observacionales (288-290).
- Utilización de la VNI como apoyo a técnicas diagnósticas o terapéuticas invasivas. En pacientes con insuficiencia respiratoria aguda o crónica agudizada es frecuente la necesidad de realizar pruebas invasivas (fibrobroncoscopia, endoscopia digestiva alta, ecografía transesofágica) que pueden comprometer aun más el funcionalismo respiratorio e impiden en muchas ocasiones la realización de la prueba. Varios investigadores han evaluado con éxito, el soporte no invasivo para la prevención de

complicaciones respiratorias en pacientes de alto riesgo (291-293). Dos ensayos aleatorizados han evaluado la eficacia de aplicar CPAP/VNI con soporte de presión en pacientes de riesgo que van a precisar fibrobroncospia. Ambos ensayos demuestran una mejor oxigenación de los pacientes tanto durante como tras la técnica. Aunque queda pendiente de demostrar una disminución de la necesidad de intubación, se puede afirmar que la técnica ventilatoria puede utilizarse en estos pacientes al mostrarse una técnica eficaz y segura (294,295). Estos hallazgos también se han demostrado, en estudios observacionales, en el paciente con necesidad de ecografía transesofágica (296).

Otra utilidad de la VNI es durante el proceso de colocación de gastrostomía en pacientes con enfermedad neuromuscular crónica. En estos pacientes se precisa sedación que puede ocasionar mayor insuficiencia respiratoria. Diferentes series de casos han evaluado la técnica en pacientes con diferentes enfermedades neuromusculares con éxito para colocar diferentes dispositivos con pocos efectos secundarios (57,297,298).

- Síndrome de Hipoventilación-Obesidad. El SHO se define como la presencia de obesidad, índice de masa corporal (IMC) mayor de 30 kilogramos/metros<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>), hipercapnia estando despierto (PaCO<sub>2</sub> > 45 mmHg) y ausencia de otras causas que produzcan hipoventilación (299). Durante el curso crónico de estos pacientes es frecuente la presentación de agudización de los síntomas respiratorios que motivan, como en el caso del paciente con EPOC, ingreso hospitalario debido a insuficiencia respiratoria que a veces requiere soporte ventilatorio. A diferencia del EPOC, no existen estudios bien diseñados que hayan valorado la eficacia de la VNI en el paciente con SHO con exacerbación aguda, limitándose los datos disponibles a series de casos, muchas veces retrospectivas, con poco número de pacientes (300-303). 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 (304,305). ). De igual forma, el éxito de VNI en SHO varía de unas series a otras. Ciledag y cols (302)

presenta un porcentaje de éxito del 78,5%, Perez del Llano y cols (306), Kaya y cols (307) y Gursel y cols (303) del 100%. Sin embargo, en una serie de 9 casos de SHO tratados en una planta convencional sin monitorización respiratoria, el fracaso de la VNI se observó en 4 casos (308). Recientemente se ha publicado un estudio prospectivo observacional (309), sobre una muestra de 716 pacientes con IRA hipercápnica, 173 eran SHO y 543 EPOC. En el análisis de los resultados, el fracaso de la técnica se produce en un 11% del grupo EPOC, y 6% del grupo SHO, siendo la mortalidad en UCI del 8% y 1% respectivamente, y la mortalidad hospitalaria del 18 y 6%, respectivamente. Concluyen los autores que los pacientes con SHO pueden ser tratados eficazmente con VNI, mediante un protocolo similar, a los pacientes EPOC, con un pronóstico mejor que el de los pacientes con EPOC. Finalmente, los pacientes obesos están especialmente predispuestos a complicaciones respiratorias en el periodo postoperatorio, por lo que la ventilación no invasiva ha sido utilizada frecuentemente en este periodo en este tipo de enfermos. Recientemente una revisión sistemática ha evaluado la eficacia y seguridad de esta técnica en este sentido, llegándose a la conclusión que la utilización pre y tras la cirugía debe de promoverse en estos pacientes (310),

- Miscelánea. La VNI se ha utilizado en casi cualquier etiología del fracaso respiratorio agudo o crónico agudizado (55), en muchos casos sin evidencia científica para su uso o bien, extrapolando las indicaciones clásicas del EPOC a pacientes con IRC agudizada. Pese a ello, y sobre todo en IRCA, se puede intentar la aplicación de VNI como medio de evitación de la intubación endotraqueal (175). También se está utilizando cada vez con más frecuencia en los pacientes con enfermedad neuromuscular aguda. Aunque no existe una evidencia fuerte para su uso, la VNI puede utilizarse de forma temprana, generalmente antes de desarrollar hipercapnia, en el paciente con miastenia gravis (311). Sin embargo, debe de evitarse en el síndrome de Guillain Barre rápidamente progresivo y sobre todo con labilidad disautonómica (312).



### **I.2.7.1.7. Pacientes con orden de no intubación**

En los pacientes que precisan ingreso hospitalario por IRA, un porcentaje variable de los mismos presentan orden de no intubación (ONI). Pese a ello, a estos pacientes se les podría aplicar la VNI para intentar mejorar la sintomatología y la supervivencia cuando la causa del fallo respiratorio sea reversible. Hace más de una década, Abou-Shala y Meduri (153) afirmaban que los pacientes con orden de no intubación podían ser un grupo especial para ser candidatos a recibir VNI. Con el envejecimiento progresivo de la población y la presencia de múltiples comorbilidades, la población con ONI es muy frecuente en los hospitales. Al analizar las diferentes series de pacientes con VNI se aprecia una gran diferencia en el establecimiento de la ONI en los países de nuestro entorno europeo, rondando el 27% (185,206,236,313-316), con respecto al ámbito norteamericano, donde el porcentaje de pacientes con ONI se estima en torno al 10% (317-319).

La supervivencia de los pacientes con ONI e insuficiencia respiratoria, tratados con VNI, también muestra una amplia variabilidad según las series y depende, sobre todo, de la población estudiada. La supervivencia hospitalaria en la serie de Levy y cols (319) es del 42,9%, del 24% en la serie de Fernández y cols (314) y del 14% en el subgrupo de pacientes con IRA hipoxémica en la serie de Schetino y cols (318). En el estudio de Bullock y cols (320) con un seguimiento de 5 años, la supervivencia era del 11%. En una reciente revisión, Azoulay y cols (321) resume 10 estudios publicados de pacientes con ONI y tratados con VNI, mostrando una supervivencia hospitalaria media de alrededor del 50%.

Pese a esta supervivencia, que puede considerarse al menos aceptable en pacientes graves, persiste la polémica sobre la utilización de VNI en pacientes con ONI. En este sentido existen 2 corrientes de opinión. La primera apoya el empleo de VNI como herramienta terapéutica de primera línea en aquellos procesos respiratorios reversibles (241), o como medida para proporcionar confort y cierta autonomía a aquellos enfermos inmersos en la etapa final de sus procesos patológicos (322). En el otro extremo se encuentra la corriente de práctica clínica que alega una prolongación de la agonía del paciente con el empleo de VNI (323).

Sobre la intención del personal sanitario ante un paciente con ONI, se realizó una encuesta postal realizada a médicos y fisioterapeutas respiratorios de 20 hospitales de Norteamérica (canadienses y estadounidenses), con una respuestas en ambos colectivos próxima al 60% (324). De los médicos, el 62% indica alguna vez la VNI en el tratamiento del fracaso respiratorio del paciente con ONI, y un tercio de forma frecuente o siempre. El 87% de los fisioterapeutas respiratorios piensan que esta terapia debe de contemplarse en este tipo de paciente. En cuanto al uso de la VNI como medida para aliviar el confort y disnea del paciente terminal, el 49% de los médicos piensan que puede contemplarse como una medida más, pero menos del 10% consideran que debería de utilizarse siempre. La práctica de utilizar VNI en pacientes con ONI es más frecuente en neumólogos que en intensivistas. Así mismo el uso de VNI es más frecuente en los pacientes con EPOC e insuficiencia cardiaca que en los que padecen de cáncer.

La presencia de pacientes con insuficiencia respiratoria y ONI no sólo se encuentran en las salas de críticos. Un estudio analiza este problema en una area de emergencias. Durante un año 243 pacientes recibieron VNI, de ellos el 29% presentaron orden de no intubación y la supervivencia de este grupo fue del 49% (325).

La toma de decisiones en este particular tipo de pacientes varía según el entorno sociosanitario estudiado, así como de la disponibilidad de ventiladores para poder utilizar la técnica. Es por ello que cuando se plantee la VNI en el paciente con orden de no intubación debe de tenerse en cuenta la opinión del paciente y familiares, así como las posibles ventajas y desventajas de su uso (326).

### **I.2.7.1.8. Pacientes con insuficiencia respiratoria y encefalopatía hipercápnica**

Aunque la encefalopatía grave (definida como la presencia de menos de 8-10 puntos en la escala de coma de Glasgow o más de 4 puntos en la escala de Kelly) ha sido propuesta como una posible contraindicación para el uso de ventilación no

invasiva (53,58,61), cada vez existen más artículos que muestran que esta modalidad ventilatoria es efectiva en pacientes con afectación de la conciencia, e incluso en el coma secundario a fallo respiratorio (327). Tres series de casos destacan entre los que han abordado este tema. La serie más importante de pacientes en coma secundario a insuficiencia respiratoria fue publicada por Corrado y cols (118). En este trabajo se estudian de forma retrospectiva a 150 pacientes, ingresados durante un periodo de 10 años, con diferentes etiologías de fallo respiratorio crónico agudizado en coma hipercápnico-hipóxico tratados mediante “pulmón de acero”. El tratamiento mediante pulmón de acero fue éxito en 105 pacientes (70%). Tras este trabajo, que aportó datos importantes sobre la efectividad y seguridad del tratamiento del coma hipercápnico con VNI, se publicaron casos aislados de pacientes en coma tratados con VNI con presión positiva. Unos años más tarde, González Díaz y cols publican una serie de 95 pacientes en coma hipercápnico, de etiología diversa, con mayoría de pacientes con insuficiencia respiratoria crónica agudizada pero también con insuficiencia respiratoria de novo, con una tasa de éxito del 80% con pocas complicaciones graves en estos pacientes (328). Dueñas y cols (329) publican una serie de 13 pacientes con orden de no intubación, ingresados en planta convencional al ser descartada su admisión en UCI y que presentan encefalopatía hipercápnica grave ( $\text{ECG} \leq 7$ ). Pese a ser tratados en planta convencional, la tasa de éxito con VNI es elevada. Además de estas series de casos, se han publicado otros estudios con diseño casos control, donde se comparan pacientes con fracaso respiratorio y deterioro de conciencia tratados con VNI comparándolos con pacientes sin deterioro de conciencia. Estos trabajos han sido analizados por Scala en una reciente revisión del uso de VNI en el paciente con síndrome de encefalopatía hipercápnica (330) llegando a la conclusión de que el soporte ventilatorio no invasivo puede utilizarse en pacientes con deterioro del estado de conciencia, pero recomendándose en unidades de amplia experiencia con VNI y donde rápidamente puedan intubarse a los pacientes con mala evolución. Estas recomendaciones son similares a las que se realizan en unas directrices publicadas por las sociedades científicas británicas (Royal College of Physicians, British

Thoracic Society y The Intensive Care Society) del manejo del paciente con EPOC (62).

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

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática y metaanálisis analizando la eficacia de la VNI en el paciente agudo (331). Se incluyen ensayos controlados y aleatorizados publicados entre 1994 y 2013 comparando VNI frente a otras terapias en el tratamiento o prevención de la IRA, y en la facilitación de la extubación. Se analizan 78 ensayos controlados con 7.365 pacientes aleatorizados. En 57 ensayos, la VNI se utiliza para tratar la IRA (4 comparándola con intubación endotraqueal y el resto frente a terapia estándar); 14 estudios utilizándola para prevenir la IRA que no estaba presente en el momento de la aleatorización (generalmente en el periodo postoperatorio o tras la extubación en UCI); y 7 ensayos donde la VNI se utiliza para facilitar el weaning de pacientes intubados en UCI y que no cumplen criterios de extubación. (En estos estudios, los pacientes en el grupo control seguían intubados mediante un protocolo de weaning estándar).

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

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

Tabla 1. Resultados clínicos de la revisión sistemática

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

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

### I.2.7.3. Contraindicaciones para VNI

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

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

Salvo la situación de parada cardio-respiratoria inminente, la imposibilidad de aplicar alguna interfaz y la presencia de obstrucción importante de la vía aérea superior el resto de contraindicaciones se deben considerar “relativas” puesto que, hasta ahora, no existe evidencia científica que desaconseje taxativamente su aplicación en estas circunstancias (53).



### I.3. INSUFICIENCIA RESPIRATORIA POSTEXTUBACION

La desconexión, también conocido como destete, de la ventilación mecánica es uno de los procedimientos más frecuentes en las Unidades de Cuidados Intensivos. Las complicaciones derivadas de la intubación endotraqueal y de la ventilación mecánica priorizan la necesidad de retirada del soporte ventilatorio lo antes posible, pero teniendo en cuenta que una retirada temprana de este soporte también puede tener efectos deletéreos en la salud del paciente (332). En la década de 1980, el proceso de destete de la ventilación mecánica se consideraba un proceso arduo y complicado. En muchos casos, aunque el paciente presentaba estabilidad desde el punto de vista respiratorio, todavía existían numerosos impedimentos clínicos para la extubación definitiva. A los pacientes se le diseñaban planes individualizados para mejorar el estado físico general durante la etapa pre-destete. Posteriormente se evaluaron pruebas para predecir un destete exitoso, la medición de parámetros respiratorios (presión inspiratoria negativa, presión espiratoria positiva, volumen corriente y capacidad vital), el índice de respiración rápida superficial (frecuencia respiratoria / volumen corriente), el índice de destete, y la presión de oclusión por nombrar sólo unos pocos. A pesar de los resultados de los primeros estudios que sugirieron cuales eran los predictores identificados con fiabilidad para que los pacientes pudieran ser extubados con éxito, su uso en la práctica clínica y estudios posteriores sugirieron que no presentaban una adecuada capacidad predictiva, es decir, la mayoría de las veces no nos puede asegurar con fiabilidad el momento idóneo para extubar a un paciente (333).

En estudios epidemiológicos, se ha observado que algo más de la mitad de los enfermos que requieren ventilación mecánica llegan a ser extubados tras un proceso de destete. De ellos, un 57% son extubados tras una primera prueba de respiración espontánea mientras que el 43% restante precisan una mediana de 3 días para ser extubados. Globalmente, este proceso supone un 40% del tiempo total de soporte ventilatorio (334). Es un proceso que se inicia con la identificación diaria de los pacientes que pueden realizar una prueba de respiración espontánea

y se continúa por la realización de 3 pruebas diagnósticas consecutivas: medición de predictores de tolerancia a la prueba de respiración espontánea, una prueba de respiración espontánea y una prueba de extubación. Con esta estrategia, hay un grupo de enfermos que van a poder ser extubados en el primer intento de respiración espontánea, lo que se ha denominado *weaning* simple o fácil, pero alrededor de un 30-45% de enfermos van a precisar una desconexión progresiva de la ventilación mecánica, lo que denominamos destete o *weaning* difícil, definido como el fracaso de la primera vez, pero el éxito dentro de 1 semana de la primera tentativa; y finalmente, una minoría de pacientes van a presentar *weaning* o destete prolongado (definido como tiempo superior a una semana con repetidos intentos (335). Para ello disponemos de los métodos tradicionales de desconexión: tubo en T, presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), ventilación mandatoria intermitente sincronizada (SIMV) y presión de soporte (PS). La tasa de fracaso del destete después de una sola prueba de oxígeno en T (prueba en T) o después de una prueba con baja presión de soporte (PS) en el respirador varió entre el 26 y el 42% (335). Esta variación en la tasa de fracaso del destete entre los estudios pudo ser debido a diferencias en la definición de fracaso del destete o la variación debida a los pacientes estudiados. Por ejemplo, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) aparece como un factor de riesgo independiente para una mayor duración del destete. Vallverdú y cols (336) objetiva un incremento en el porcentaje de pacientes que presentan fracaso según la etiología del fracaso respiratorio. Cuando presentaban EPOC, la tasa de fracaso era del 61%, que descendía al 41% en pacientes neurológicos y 38% en pacientes hipoxémicos.

El proceso final del destete de la ventilación mecánica está claramente sistematizado (337). La retirada de tubo endotraqueal se realiza generalmente en condiciones controladas. El paciente ha tolerado satisfactoriamente un intento de destete. La alimentación enteral se suspende temporalmente aproximadamente durante unas 4 horas. El paciente se coloca en una posición sentada. Se realiza una aspiración previa a través del tubo endotraqueal, boca y vía aérea superior, prestando especialmente atención a las secreciones coleccionadas sobre el globo aún inflado del tubo endotraqueal. Algunos médicos recomiendan mantener una sonda de aspiración apenas sobresaliendo del extremo distal del tubo

endotraqueal, cuando el globo del tubo se desinfla, para intentar succionar cualquier secreción que pueda descender en las vías respiratorias después de desinflar el manguito. Después de retirar el tubo endotraqueal, el paciente recibe oxígeno suplementario. Algunos pacientes pueden tener deteriorados los reflejos de protección de las vías respiratorias inmediatamente después de la extubación. La ingesta oral debe retrasarse en los pacientes que han sido intubados durante un período prolongado. Durante las horas siguientes a la extubación, los pacientes deben de ser estrechamente monitorizados para comprobar la capacidad de protección de la vía aérea superior y mantener la ventilación. La mayoría de los pacientes mostrará mejoría progresiva, permitiendo la suspensión de la oxigenoterapia y el alta de la UCI.

### **I.3.1. Prevalencia de la IRA Postextubación**

En las unidades de cuidados intensivos, la insuficiencia respiratoria aguda postextubación se define generalmente como la necesidad de reintubación endotraqueal dentro de las 48-72 horas tras la extubación (338), presentándose esta complicación entre 10 y 20% de los casos (339-343). Entre el 2 y 30% de los pacientes experimentan dificultad respiratoria en el período post-extubación. Muchos, pero no todos, requieren la reinsertión del tubo endotraqueal y ventilación mecánica. Esta variabilidad en la prevalencia de insuficiencia respiratoria es dependiente de la población estudiada y el periodo de tiempo considerado (de 24 a 72 horas) para el análisis. Así mismo un problema adicional se presenta cuando se define el fracaso de la extubación como la necesidad de reintubación más que como la presencia de insuficiencia respiratoria aguda. El problema de esta definición es que todos los pacientes que no requieren reintubación son clasificados como extubación exitosa no importa cuánta dificultad o insuficiencia respiratoria hayan presentado. Esto es frecuente en pacientes que presentan estridor e insuficiencia respiratoria tras la extubación y que se resuelven con tratamiento médico. Si el fracaso de la extubación se define como la reintubación, estos pacientes no son tenidos en cuenta. Por esto algunos autores incluyen en la definición de fracaso de la extubación a los pacientes con insuficiencia respiratoria postextubación que precisan reiniciar el soporte

ventilatorio, incluyendo VNI (344). Además, si los pacientes mueren de causa cardio-respiratoria sin ser reintubados, parece poco científico clasificarlos como éxitos de la extubación. Algunos autores (345) han especificado que la definición de fracaso de la extubación debe de incluir tanto la necesidad de reintubación como la muerte inesperada dentro de 72 horas tras extubación. Entre estos pacientes hay un subgrupo que tras ser extubados presentan limitación de esfuerzo terapéutico y orden de no intubación, con lo cual nunca serán reintubados aunque lo precisen. La mayor parte de autores, sin embargo, no abordan esta cuestión, y los que lo han abordado han tomado diferentes posturas, desde la exclusión de estos pacientes (346), hasta considerarlos fracasos (347) o éxitos (348). También existe confusión sobre como catalogar a los pacientes que experimentan una extubación no planificada seguida de reintubación o insuficiencia respiratoria aguda. En un grupo de cuarenta y dos fracasos de extubación, Epstein y cols (346) incluyen cuatro extubaciones imprevistas (que requiere reintubación dentro de las 72 horas) porque éstas se produjeron mientras se realizaba un intento de destete, pero excluye otras 16 extubaciones imprevistas (que requirieron intubación inmediata) porque no ocurrieron durante los intentos de destete. También hay dudas de como clasificar a los pacientes que son extubados debido a un problema o defecto del tubo endotraqueal y luego presentan insuficiencia respiratoria. Epstein y Ciubotaru (349) excluyen a estos pacientes, pero muchos autores no indican claramente como clasifican a los pacientes analizados.

Algunos pacientes pueden ser inapropiadamente reintubados debido a la falta de juicio clínico. Los criterios para juzgar una reintubación de forma correcta fueron propuestos por Epstein y Ciubotaru (349). La necesidad de reintubación podría estar determinada por un aumento de la tensión arterial de dióxido de carbono mayor de 10 mm Hg con disminución del pH de 0,10 unidades; PaO<sub>2</sub> menor de 60 mm Hg o menos de 90 con una concentración de oxígeno inspirado mayor de 0,50; signos de mayor trabajo respiratorio (frecuencia respiratoria alta, uso de músculos accesorios o respiración paradójica); e incapacidad para proteger la vía aérea (secundaria a obstrucción de vía aérea superior o exceso de secreciones). Muchos de estos criterios son similares a los utilizados para la definición de fracaso del

destete, pero es más difícil de asegurar su aplicación rigurosa y coherente como criterios para la reintubación.

### 1.3.2. Causas de IRA Postextubación

Múltiples causas pueden producir dificultad respiratoria tras la extubación (tabla 2), variando la frecuencia según el estudio analizado.

Tabla 2. Causas de IRA Postextubación

<b>Etiología</b>
Obstrucción de la vía aérea superior por tejido de granulación, inflamación, ulceración o edema, Exceso de secreciones respiratorias Incapacidad de proteger la vía aérea Fallo cardíaco o isquemia Encefalopatía Insuficiencia respiratoria en el marco de déficit muscular diafragmático Otras: Hemorragia gastrointestinal, sepsis, convulsiones, necesidad de cirugía

De estas etiologías, la obstrucción de la vía aérea, con o sin estridor, es la causa más analizada por los investigadores.

#### 1.3.2.1. Obstrucción de vía aérea superior tras extubación

El edema laríngeo es una complicación frecuente de la intubación causado por el trauma sobre la laringe (350). El edema produce un descenso en el tamaño de la luz laríngea que puede producir estridor, dificultad respiratoria o ambos. La obstrucción de las vías respiratorias superiores representa aproximadamente un 15% de los pacientes que requiere reintubación (349).

La obstrucción de la vía aérea superior puede producirse por edema del espacio subglótico o de las cuerdas vocales, cierre reflejo de las cuerdas vocales (laringoespasmo) o compromiso de la luz traqueal (traqueomalacia o compresión por un hematoma). El edema laríngeo que se produce en pacientes intubados se cree que surge de un trauma mecánico directo a la laringe por el tubo endotraqueal. Casi todos los pacientes intubados por 4 o más días desarrollan edema laríngeo y ulceraciones de la mucosa, generalmente situado posterior al nivel de las cuerdas vocales, donde el tubo ejerce la presión más alta (351). El edema laríngeo es generalmente transitorio y autolimitado, y la mayoría de las lesiones se resuelve dentro de 1 mes (352). La obstrucción de vía aérea superior causa estridor sólo si el paciente es capaz de generar suficiente flujo de aire; si el flujo de aire es insuficiente, la obstrucción puede causar hipercapnia, hipoxemia, o respiración paradójica. De 110 pacientes extubados, Sandhu y cols (353) observaron que trece (11.8%) desarrollaron estridor, pero menos de la mitad de los pacientes con estridor requiere reintubación. Jaber y cols (354) encuentra estridor en trece de 112 (11,6%) extubados y nueve de los trece requiere reintubación (mientras que sólo 2% de los pacientes sin estridor requiere reintubación). Francois y cols (355) realizaron un ensayo controlado y aleatorizado del efecto de los esteroides en el edema laríngeo postextubación en 761 pacientes críticamente enfermos que requieren por lo menos 36 horas de ventilación mecánica. De los 343 pacientes en el grupo placebo, setenta y seis (22%) lo presentaron y veintiséis de ellos (8%) requirieron reintubación, estando la reintubación relacionada con edema laríngeo en catorce (54%, 14 de 26) de estos pacientes. Cuarenta y seis por ciento de los pacientes con estridor por edema laríngeo no requirieron intubación, lo que indica que el desarrollo de estridor no es particularmente un fuerte predictor de la necesidad de reintubación. En los estudios anteriores la obstrucción de la vía aérea superior fue realizada basándose en las manifestaciones clínicas. De Bast y cols (356) realizaron un estudio mediante examen endoscópico de la glotis antes de reintubar para confirmar la presencia de edema laríngeo. De setenta y seis pacientes que habían sido intubados por al menos 12 horas, catorce requirieron reintubación dentro de 24 horas de la extubación (tasa de reintubación, 18.4%). De estos 14 pacientes, 8 (57.1%) tenían edema laríngeo. Cuando se presenta obstrucción de vía aérea

superior, ésta típicamente se manifiesta poco después de la extubación. De los setenta y seis pacientes que desarrollaron las características del edema laríngeo en el estudio de Francois y cols (355) , 47 la desarrollaron en 5 minutos tras la extubación, 34 entre 6 y 30 minutos y 18 a partir de los 30 minutos después de la extubación. Aunque el edema laríngeo puede desarrollarse incluso 6 horas después de la intubación, algunos autores han señalado que la tasa de estridor tras extubación aumenta en proporción a la duración de la ventilación (356,357).

La aparición de edema laríngeo y estridor se ha relacionado con múltiples factores. Las mujeres son más susceptibles a estridor tras extubación que los hombres y la tasa pueden variar con la etnia. Otros factores de riesgo asociados con el desarrollo de edema laríngeo incluyen la intubación traumática, tubo endotraqueal de excesivo tamaño, movilidad excesiva del tubo secundario a fijación insuficiente, una pelea del paciente contra el tubo o los intentos repetidos de hablar, excesiva presión en el globo, aspiraciones traqueales demasiado frecuentes o con exceso de presión, desarrollo de infecciones o hipotensión, y la presencia de una sonda nasogástrica que predispone a reflujo gastroesofágico (356). Es posible que una reacción bioquímica entre el material del tubo y la mucosa de la vía aérea pueda causar o favorecer el edema laríngeo.

### **1.3.2.2. Otras causas de distres postextubación**

Otras causas pueden ocasionar distres respiratorio post-extubación además de la obstrucción de la vía aérea. En un estudio sobre causas de reintubación, Epstein y Ciubotaru (349) señalan como otras razones para la reintubación el desarrollo de insuficiencia respiratoria (28%), insuficiencia cardiaca congestiva (23%), aspiración o secreciones excesivas (16%), encefalopatía (9%) y otras condiciones (8%).

Una serie de factores puede contribuir a la necesidad de reintubación, así como una respuesta precaria a la misma. Estos incluyen hipoxemia existente, debilidad muscular, disfunción diafragmática, tos ineficaz, producción de esputo alterada, deterioro del aclaramiento mucociliar y el retraso en el vaciado gástrico (337). La

causa desencadenante de insuficiencia respiratoria postextubación puede variar ampliamente de una serie a otra. Por ejemplo, insuficiencia cardíaca representó el 23% de los casos en la serie de Epstein y Ciubotaru (349), el 6.6% de los casos de Esteban y cols (343) pero ninguno de los casos de Smina y cols (358) o De Bast y cols (356).

### **I.3.3. Repercusión clínica del paciente que requiere reintubación**

Aunque no todos los estudios encuentran una asociación clara entre fracaso en la extubación y peor pronóstico, la mayoría sí demuestra que estos dos factores pueden estar claramente relacionados. El pronóstico de los pacientes que toleran la extubación por un mínimo de 24-72 horas tienen generalmente un pronóstico favorable, con tasas de mortalidad hospitalaria por debajo del 10-15%, sin embargo el análisis univariante muestra que la mortalidad aumenta de 2,5 a 10 veces cuando se produce un fracaso de la extubación (344). Aunque no todos los estudios realizan análisis multivariante, aquellos estudios que lo han realizado indican una asociación independiente entre fracaso de la extubación y mortalidad. En un estudio retrospectivo en pacientes tras trasplante hepático, el análisis de supervivencia muestra que la mortalidad a los 5 años sigue siendo mayor en los pacientes que presentan fracaso en la extubación (359). El motivo de que la reintubación se puede relacionar con un peor pronóstico está motivado por 3 posibles factores. Por un lado una mayor tasa de complicaciones durante el momento de reintubación de un paciente con insuficiencia respiratoria. Por otro lado, la tasa de mortalidad asociada con el aumento de reintubación puede reflejar los pacientes con mayor gravedad de la enfermedad subyacente o la presencia de comorbilidades asociadas significativas. Finalmente, la reintubación puede de manera independiente, contribuir a un resultado adverso, si se produce deterioro clínico significativo por una nueva complicación durante el período de ventilación espontánea tras la extubación, o desarrollado durante el nuevo episodio de ventilación mecánica, sobre todo si esta es muy prolongada. La necesidad de reintubación por deterioro respiratorio tras la extubación no sólo repercute en un peor pronóstico, sino además por un incremento de la morbilidad y de los costes hospitalarios. Así el fracaso de la extubación se ha asociado a incremento en la



duración de la ventilación mecánica, estancia en UCI y en el hospital, así como un incremento en el porcentaje de pacientes que precisan traqueostomía (343,359,360). En un estudio, la reintubación se relacionaba con 12 días adicionales bajo ventilación mecánica, 21 días adicionales en la UCI y 30 en el hospital (359). Un estudio con morfología casos y controles, sugirió un aumento en la incidencia de neumonía nosocomial en pacientes sometidos a una nueva intubación (361). La causa del fracaso de la extubación es también un determinante del pronóstico, la mortalidad es menor cuando la reintubación se produce por obstrucción de la vía aérea superior, aspiración o exceso de secreciones respiratorias (342,343,349).

Otro punto de interés es si el retraso de la reintubación puede hacer que el estado clínico de los pacientes con fracaso en la extubación previa se deteriore antes del reinicio de la ventilación mecánica. Esto puede explicar por qué el tiempo de retraso en la reintubación se asocia con una probabilidad aumentada de muerte en pacientes con insuficiencia respiratoria postextubación. En una investigación de los pacientes extubados que desarrollaron fracaso respiratorio, el aumento del tiempo de reintubación fue un predictor independiente de la mortalidad, incluso después de controlar el origen del fracaso de la extubación (344). Otro factor que puede explicar porque los pacientes reintubados pueden tener peor pronóstico viene determinado por el estudio de Elmer y cols (362). Se trata de un estudio retrospectivo donde se analizan 1053 pacientes de los cuales 151 precisan reintubación (14%). La última intubación presenta más complicaciones que la primera intubación (13% frente a 6%,  $p=0,03$ ). Las complicaciones más frecuentes fueron hipotensión e hipoxemia. Además, existieron más pacientes con aspiración, trauma dental e intubación esofágica durante la reintubación.

#### **I.3.4. Fisiopatología de la IRA Postextubación**

El paciente crítico, una vez solucionada la causa aguda de descompensación orgánica y comenzado el periodo de destete hasta la extubación, va a estar

sometido a múltiples factores que pueden favorecer la aparición de distrés respiratorio que motive insuficiencia respiratoria y en último lugar reintubación. En la compleja alteración fisiopatológica de estos pacientes no sólo está implicado el sistema cardiorespiratorio, sino además otros sistemas orgánicos cuya afectación puede finalmente impedir un destete exitoso.

La decisión de intentar la interrupción de la ventilación mecánica se basa principalmente en la evaluación del médico de que el paciente está hemodinámicamente estable, despierto, el proceso de la enfermedad ha sido tratada de manera adecuada y que los índices de dependencia mínima del ventilador están presentes (335). El éxito de destete y de la extubación dependerá de la capacidad de la bomba de los músculos respiratorios para tolerar la carga colocada sobre ella durante la retirada de la ventilación artificial y la respiración espontánea. Esta carga respiratoria es una función de la resistencia y el cumplimiento de la bomba ventilatoria. Las alteraciones a nivel de la resistencias respiratorias, de la compliance pulmonar o de la capacidad contráctil de la musculatura respiratoria pueden condicionar una dificultad en el destete o una afectación de la función respiratoria tras la extubación. La distensibilidad pulmonar puede verse afectada por edema pulmonar cardiogénico o no cardiogénico, por lo que en algunas ocasiones un fracaso de la extubación puede ser atribuido a una afectación del funcionalismo cardiaco. Otros factores a considerar es la posibilidad de incremento de la PEEP intrínseca en los pacientes con obstrucción crónica al flujo aéreo. El incremento de la resistencia respiratoria que sobrecarga la musculatura ventilatoria puede tener múltiples etiologías, desde la aparición de un edema de glotis tras la extubación, incremento de las secreciones respiratorias, o una dificultad en la eliminación de las mismas [349,363]. La relación que existe entre funcionalismo respiratorio y cardiaco también ha sido evaluado en los pacientes con distrés respiratorio tras la extubación (364). Muchos pacientes ingresados en UCI e intubados, presentan enfermedad cardiaca isquémica, enfermedad cardiaca valvular, disfunción sistólica o diastólica antes o durante el ingreso hospitalario. Más sutiles y menos fáciles de identificar son aquellos pacientes con disfunción miocárdica, que sólo es aparente cuando se expone a la carga de trabajo del destete y tras la extubación. La

transferencia de un paciente de la ventilación con presión positiva a la ventilación espontánea se asocia con un aumento del retorno venoso y la presión intratorácica negativa puede causar incremento de la postcarga del ventrículo izquierdo y un aumento del consumo de oxígeno del miocardio. Además otros factores pueden contribuir al incremento del trabajo miocárdico. Estos incluyen: la hiperinflación dinámica (PEEP intrínseca), lo que aumenta la resistencia vascular pulmonar, reduce el llenado ventricular derecho y perjudica gasto cardíaco; el aumento de la demanda metabólica del proceso de destete; y una enfermedad sistémica no totalmente resuelta. Todos estos factores pueden producir una afectación de la distensibilidad ventricular izquierda, edema pulmonar y aumento del trabajo cardíaco y respiratorio (335).

Tanto en el fracaso del destete como en el de la extubación, además de factores cardiorespiratorios, la afectación de otros sistemas orgánicos puede contribuir a su presentación. La liberación de la ventilación mecánica requiere la reanudación de la actividad neuromuscular de superar la impedancia del sistema respiratorio, para satisfacer las demandas metabólicas y para mantener la homeostasis de dióxido de carbono. Esto requiere una generación de señal adecuada en el sistema nervioso central, la transmisión intacta del estímulo a las neuronas espinales motoras, músculos respiratorios y las uniones neuromusculares. La alteración de cualquiera de los elementos que realizan esta transmisión puede contribuir a la presentación de insuficiencia respiratoria. En este sentido, dos factores pueden jugar un papel importante en la fisiopatología del fracaso de la extubación. Por un lado, el fallo del sistema respiratorio neuromuscular para mantener la homeostasis condiciona un incremento de la estimulación del centro respiratorio, cuya sobre estimulación puede causar insuficiencia respiratoria. Este patrón puede ser observado en respuesta a un aumento de la carga resistiva debido a la obstrucción de la vía aérea superior, un desequilibrio entre la carga mecánica y la capacidad de los músculos respiratorios, o por debilidad muscular (335). La mayoría de la disfunción neuromuscular que complica el destete o que se ponen de manifiesto tras la extubación se adquiere durante la estancia en la UCI. Estas anormalidades neuromusculares son los trastornos más comunes que se encuentran en la UCI y por lo general implican tanto el músculo como al nervio [49]. La prevalencia de la

debilidad muscular adquirida en UCI es muy variable (0-100%) y se ha asociado con la gravedad de la enfermedad, disfunción múltiple de órganos, la exposición a corticosteroides, la presencia de hiperglucemia y una estancia prolongada en UCI (365). Otros factores que se implican en la dificultad para un proceso de destete y extubación ha sido la disfunción psicológica. El delirio, o disfunción cerebral aguda, es una alteración del nivel de la cognición y la excitación y, en pacientes de UCI, se ha asociado con muchos factores de riesgo modificables, incluyendo: el uso de drogas psicoactivas; dolor no tratado; inmovilización prolongada; hipoxemia; anemia; sepsis; y la privación del sueño (365). La prevalencia de delirio se ha informado en un rango muy amplio (22-80%) (335). Además del delirio, los pacientes en UCI durante el proceso de destete o tras la extubación pueden presentar ansiedad significativa o depresión. Aunque menos claro otros factores como los trastornos hidroelectrolíticos (hipofosfatemia, hipopotasemia, hipomagnesemia), endocrinos (trastornos tiroideos y suprarrenales), así como el papel de los corticoides, el estado nutricional, determinados elementos trazas y vitaminas, o el nivel óptimo de hemoglobina (335).

### **I.3.5. Factores de riesgo para desarrollar IRA Postextubación**

Diferentes factores han sido descritos como predictores para desarrollar insuficiencia respiratoria tras la extubación programada. Estos factores han sido tenidos en cuenta sobre todo a la hora de diseñar los ensayos clínicos para evaluar la eficacia de la VNI “preventiva”. Asi Nava y cols (253) En este estudio, los autores incluyen a pacientes con al menos uno de los siguientes factores: presencia de enfermedad respiratoria o cardiaca previa al ingreso en UCI, hipercapnia basal, la presencia de una tos ineficaz o un mal manejo de las secreciones respiratorias, la presencia de más de un intento fracasado previo de destete, presencia de más de una comorbilidades, y la presencia de obstrucción de la via aérea superior. Ferrer y cols en su ensayo aleatorizado evalúa el uso de VNI frente a terapia estándar considera como factores de riesgo, la edad mayor de 65 años, la presencia de insuficiencia cardiaca como causa de intubación y el empeoramiento de la gravedad en el momento de la extubación (254). En este estudio, en el análisis de

subgrupos se determinó que los pacientes que podían beneficiarse eran los que presentaban hipercapnia en la prueba en T antes de la extubación. Esto motivó un nuevo ensayo multicéntrico, donde los pacientes en riesgo presentaban enfermedad crónica cardiorespiratoria previa e hipercapnia en la prueba en T, demostrándose un mejor pronóstico en los pacientes aleatorizados a VNI (255). Otros factores también han sido implicados, sin embargo en muchas ocasiones la aproximación no ha contemplado análisis multivariante (366).

### **I.3.6. Uso de la Ventilación No Invasiva en el tratamiento de la IRA Postextubación**

En los últimos años la VNI está siendo cada vez más utilizada de inicio en cualquier forma de fracaso respiratorio. En el marco del pacientes que ha sido extubado de forma planeada, la VNI se ha utilizado en 3 escenarios clínicos (367), como un modo de prevenir el fracaso de la extubación, como facilitador de la liberación de la ventilación mecánica y como tratamiento de la insuficiencia respiratoria post-extubación. El uso de la VNI en los pacientes postextubados es cada vez más frecuente. En un análisis del uso de VNI durante un periodo de 15 años, Demoule y cols encuentran que aproximadamente el 10% de los pacientes que reciben VNI lo son en el periodo postextubación, con un incremento progresivo durante los años analizados (73). En un estudio multicéntrico brasileño, el uso de VNI en estos pacientes llega a ser el 15% del total (368). Debido a los resultados prometedores del uso de VNI en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica agudizada y en pacientes con edema agudo de pulmón cardiogénico, se sugirió que en los pacientes que recibían intubación endotraqueal y tras extubación exitosa desarrollaban en las siguientes horas síntomas y signos de insuficiencia respiratoria aguda, serían unos candidatos idóneos para recibir VNI. El fin último de esta aproximación era impedir el desarrollo de una insuficiencia respiratoria muy grave que desembocara en la reintubación del paciente, exponiéndole a múltiples complicaciones, algunas de ellas potencialmente mortales. Sin embargo, si con la VNI controlamos la insuficiencia respiratoria y evitamos la intubación la

morbimortalidad de los pacientes que desarrollan insuficiencia respiratoria postextubación podrá ser disminuida. Esto estaba además avalado porque en muchas ocasiones la presentación de fracaso respiratorio postextubación estaba motivado por una causa respiratoria, cardíaca o muscular, patologías que frecuentemente son tratadas eficazmente con VNI.

Durante los últimos años se han publicado diferentes trabajos con resultados controvertidos sobre el uso de esta forma de soporte ventilatorio en estos pacientes, lo que se ha denominado por algunos autores VNI “curativa” (369). Los diferentes trabajos han sido agrupados según el resultado obtenido.

### **I.3.6.1 Estudios a favor del uso de VNI**

Aunque con un diseño no del todo idóneo, y con un número limitado de pacientes, existen algunos estudios que han intentado avalar el uso de la VNI en estos pacientes.

I.- Series de pacientes con insuficiencia respiratoria aguda. En diferentes estudios que evalúan la utilización de la VNI en grupos heterogéneos de pacientes con insuficiencia respiratoria aguda o crónica agudizada, presentaban un porcentaje variable de pacientes con insuficiencia respiratoria postextubación. En la serie de Meduri publicada en 1991 (92), de 18 pacientes con insuficiencia respiratoria tratados con VNI, 7 la desarrollaron tras la extubación (dos de ellos autoextubaciones). De ellos 6 fueron tratados de forma exitosa con VNI. Unos años más tarde Meduri publica una nueva serie de 158 pacientes con fracaso respiratorio tratados con soporte no invasivo (93). De ellos, 39 (25%) presentaban fracaso respiratorio postextubación, y dos tenían orden de no intubación. La mejoría del intercambio gaseoso se consiguió en 31 pacientes (85%) y finalmente en 13 pacientes (35%) fue precisa la intubación endotraqueal. En la discusión de este mismo artículo Meduri revisa los casos de fracaso respiratorio postextubación publicado hasta ese momento, y comunica una tasa de éxito de estos pacientes tratados con VNI del 81%. Igualmente, Wysocki y cols (370) en su serie de 17 pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica, analiza a 6 con insuficiencia

respiratoria postextubación, alcanzando el éxito en 5 de ellos.

II.- Series de casos. Únicamente se han publicado dos series cortas de pacientes con insuficiencia respiratoria aguda postextubación tratados con VNI. En 1993, Chiang y cols (371) comunica su experiencia con VNI aplicada mediante mascarilla nasal en 11 pacientes con IRA postextubación. Siete pacientes (63,6%) fueron tratados con éxito mediante la aplicación de bipap durante un periodo medio de 39 horas (rango 9 a 96 horas). De los 4 fracasos, tres de ellos lo fueron de forma precoz en las primeras 6 horas. En el grupo con éxito, la frecuencia respiratoria disminuye de forma significativa en la primera hora de tratamiento ventilatorio ( $37 \pm 7$  a  $28 \pm 6$ ,  $p < 0,001$ ). Ningún otro parámetro respiratorio se relacionó con el éxito o fracaso en estos pacientes. No se encontraron complicaciones importantes en estos pacientes. La conclusión de los autores fue que la VNI en modo bipap podía ser aplicada de forma conveniente en los pacientes que tras la extubación presentaran insuficiencia respiratoria. Kilger (372) analiza de forma prospectiva una serie de 15 pacientes con ventilación mecánica mayor de 72 horas, media de 8 días, fundamentalmente pacientes postoperatorios, que tras la extubación desarrollan insuficiencia respiratoria postextubación en la primera hora tras la extubación. Los criterios para iniciar la VNI y la reintubación estaban claramente indicados. Los pacientes fueron tratados inicialmente con CPAP de 5 cmH<sub>2</sub>O durante 30 minutos, seguido de otro periodo de 30 minutos de presión de soporte (15 cmH<sub>2</sub>O) sobre 5 cmH<sub>2</sub>O de PEEP. Si esta estrategia era beneficiosa para el paciente, se seguía con presión de soporte durante un mínimo de 30 minutos y al menos 6 veces al día. La mediana de tratamiento con VNI fue de 2 días (rango 1 a 20 días). Ninguno de los pacientes rechazó el soporte no invasivo. Únicamente dos pacientes precisaron reintubación.

III. Estudios casos control. Un único estudio casos control evalúa la eficacia de la VNI en pacientes con EPOC que tras la extubación desarrollan fracaso respiratorio en las siguientes 72 horas. En este estudio, Hilbert y cols (373) estudian 30 pacientes EPOC con exacerbación aguda que habían precisado intubación, y que al extubarse presentan insuficiencia respiratoria siendo tratados con VNI,

comparándolos con 30 pacientes con el mismo diagnóstico que reciben tratamiento convencional. El modo ventilatorio utilizado fue la presión de soporte y se mantenía al menos 30 minutos cada 4 horas. El valor medio de soporte de presión fue de  $16 \pm 4$  sobre PEEP de  $5 \pm 1$ . En los pacientes tratados con VNI todos los parámetros fisiológicos respiratorios mejoran de forma significativa en la primera hora de tratamiento. En el grupo de pacientes tratados con VNI, únicamente 6 (20%) precisan intubación mientras que lo precisan 20 (67%) en el grupo tratado de forma convencional. También disminuye de forma significativa la duración del soporte ventilatorio y la estancia en UCI. Sin embargo la mortalidad no difiere entre los dos grupos, dos casos (7%) en el grupo con VNI y 6 casos (20%) en el grupo control. En los pacientes con VNI exitosa, la duración de la misma fue  $5 \pm 2$  días (rango de 2 a 9 días). Pese a las limitaciones de este estudio, determinado por el diseño del mismo, los autores concluyen que la VNI puede jugar un papel en el tratamiento de los pacientes crónicos que tras la extubación presentan fracaso respiratorio.

Estos estudios iniciales motivaron que en la Conferencia de Consenso de diciembre de 2000 se propusiera como una posible indicación para el uso de VNI (61).

### **I.3.6.2. Estudios en contra del uso de VNI**

Pese a los estudios iniciales, hasta el año 2002 no se publican estudios bien diseñados para responder a la pregunta de si la VNI es o no útil en los pacientes con fracaso respiratorio postextubación. Desde entonces únicamente dos ensayos clínicos han sido publicados, siendo recogidos en un metaanálisis.

I. Ensayos controlados y aleatorizados. En el primer ensayo controlado y aleatorizado, realizado en un único centro, Keenan y cols (374) incluyeron 81 pacientes, de los cuales 39 recibieron tratamiento con VNI y 42 recibieron tratamiento estándar. Se incluyeron a los pacientes con ventilación mecánica durante más de 48 horas que desarrollaron insuficiencia respiratoria (frecuencia respiratoria  $> 30$  respiraciones/min o aumento de la frecuencia respiratoria  $> 50\%$



sobre la situación basal o uso de los músculos accesorios de la respiración o respiración paradójica) en las primeras 48 horas tras la extubación programada, dentro de la UCI. Después del primer año, se incluyó como criterio de exclusión la EPOC agudizada, dada la eficacia de la VNI en el tratamiento de los enfermos con insuficiencia respiratoria secundaria a agudización de EPOC. Los criterios de extubación estuvieron definidos. En el grupo tratamiento VNI, los objetivos terapéuticos fueron mantener al enfermo respirando cómodamente, sin taquicardia y con  $\text{SatO}_2 > 92\%$  y pH arterial en límites normales. Para conseguirlos se siguió la siguiente pauta terapéutica: se comenzó con un nivel de EPAP de 4  $\text{cmH}_2\text{O}$  e IPAP de 9  $\text{cmH}_2\text{O}$ . Las modificaciones en el nivel de presiones se realizaban según presentara hipoxemia o hipercapnia para mantener los niveles de oxigenación y  $\text{PaCO}_2$  a niveles aceptables. Se pretendió mantener la VNI durante las primeras 12 horas tras la aparición de la insuficiencia respiratoria. Los pacientes estudiados presentaban una frecuencia respiratoria media de 31 respiraciones por minuto en ambos grupos, y el índice de oxigenación mostraba un valor medio de 142 y 156 en el grupo intervención y control, respectivamente. La proporción de pacientes con diagnóstico de EPOC fue 8% y 14% en los dos grupos. Los resultados no muestran ninguna diferencia ni en pacientes reintubados, 28 (72%) en grupo VNI ni 29 (69%) en grupo control; estancia en UCI,  $15 \pm 11$  y  $19 \pm 25$  respectivamente; estancia hospitalaria,  $32 \pm 25$  y  $30 \pm 28$  respectivamente; y tampoco en la mortalidad hospitalaria, 21% en ambos grupos. En el subgrupo de 19 pacientes con hipercapnia tampoco se encontró una reducción de reintubación en pacientes con VNI. En este estudio se muestra también el resultado de 44 pacientes que cumplían criterios de selección pero no fueron incluidos, recibiendo VNI. En estos pacientes la tasa de intubación fue del 55%. Los autores concluyen que en pacientes con VM mayor de 48 horas que tras extubar presentan insuficiencia respiratoria en las siguientes 48 horas, la aplicación de VNI no disminuye la posibilidad de reintubación.

En un segundo ensayo multicéntrico, controlado y aleatorizado, Esteban y cols (375), analizan la eficacia de la VNI en pacientes, previamente ventilados de forma invasiva por al menos 48 horas, que presentan insuficiencia respiratoria postextubación en 221 pacientes asignados aleatoriamente en dos grupos, 114

recibieron VNI y 107 tratamiento médico estándar. Los centros participantes debían de tener al menos experiencia con esta técnica de soporte ventilatorio de al menos un año. La principal novedad de este trabajo fue que se permitía la terapia con VNI de rescate en el grupo control que lo precisara a criterio del médico que atendía al paciente. El porcentaje de pacientes con EPOC era bajo, alrededor del 10%. La frecuencia respiratoria media en el momento de la aleatorización era de 29 respiraciones en ambos grupos, también presentaban similar pH 7,39 y la presión parcial de oxígeno ligeramente menor en el grupo VNI. El número de pacientes en el grupo control que recibieron finalmente VNI fue elevado 28 (26%). El objetivo principal del estudio, mortalidad en UCI por cualquier causa fue mayor en el grupo de VNI, comparado con el grupo de terapia estándar: 28 de los pacientes asignados a la ventilación no invasiva fallecieron (25 %) en comparación con 15 de los asignados a tratamiento médico estándar (14%);  $p = 0,048$ ). El número necesario para producir una muerte más fue de 9 (intervalo de confianza al 95% = 4,5 a 100). La reintubación fue necesaria en 55 (48%) en grupo VNI 51 (47%) del grupo control. Las razones de reintubación fueron similares en ambos grupos, pero en el grupo intervención presentaban más reintubaciones por no mejoría del pH o PaCO<sub>2</sub>, alteración del estado mental e hipotensiones. El subgrupo de pacientes que menos es reintubado es el de pacientes del grupo control que reciben VNI de rescate, de los 28 pacientes, se reintuban 7 (25%) con una mortalidad baja en este grupo. El exceso de mortalidad en el grupo intervención es explicada por los autores por un retraso en la intubación, mediana de tiempo en el grupo VNI 12 horas y de 2,5 horas en el grupo control, aunque esto no se pudo demostrar en posteriores análisis, donde se demuestra la no implicación de la VNI en el exceso de muerte de estos pacientes, por lo que el exceso de mortalidad de estos pacientes permanece sin explicación. La principal conclusión de este estudio, es que la NIV no reduce la mortalidad ni la necesidad de reintubación sobre los pacientes que recibieron ventilación mecánica invasiva y presentaron insuficiencia respiratoria postextubación.

II. Metaanálisis. Recientemente ha sido publicado un metaanálisis por Lin y cols, en 2014 (256), que sintetiza 10 ensayos clínicos aleatorizados, con un total de 1382

pacientes, donde analiza por separado la eficacia de VNI en el tratamiento de la IRA postextubación y el uso de VNI preventiva. En el grupo con IRA post-extubación, el uso de la VNI no disminuye la tasa de reintubación (RR = 1,02, IC-95% = 0,83-1,25), ni la mortalidad en UCI (RR = 1,14, IC-95% = 0,43-3,00) comparado con tratamiento convencional.

Por tanto, la mejor evidencia, determinada por los resultados de los ensayos controlados y aleatorizados y metaanálisis, muestra que la VNI no mejora el pronóstico de los pacientes con insuficiencia respiratoria postextubación. Con todas estas consideraciones, el uso de la VNI en la IRA post-extubación debe de considerarse con precaución y debería de limitarse a los pacientes con mayor probabilidad de tener éxito, como son los pacientes EPOC y con insuficiencia cardiaca. De hecho las directrices actuales (63) sugieren que no se debe de utilizar de forma rutinaria la VNI en este escenario clínico de paciente, con un grado de recomendación 2B.

Pese a ello, la VNI se sigue utilizando en estos pacientes. En un reciente trabajo multicéntrico realizado en 54 unidades de cuidados intensivos francobelgas, Demoule et al encuentra que los médicos siguen utilizando con frecuencia la VNI en el paciente postextubado, siendo el 11% de los pacientes que reciben ventilación no invasiva, de los cuales el 64% se utiliza para prevenir el fallo respiratorio postextubación y el 36% de forma “curativa” en pacientes en los que presenta IRA postextubación (73). En una reciente revisión sobre el uso de VNI en pacientes postextubados, Thille y Demoule sugieren su utilización juiciosa en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica subyacente, intentando esta terapia y ante la no mejoría en un plazo de 4 horas debería de ser intubado (369).



---

## **II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

---



## **II.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO**

Pese a las recomendaciones realizadas por numerosas publicaciones, basadas en estudios bien diseñados pero que presentan dudas metodológicas, nuestra hipótesis de trabajo es que los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda postextubación, pueden ser tratados de forma efectiva y segura mediante ventilación mecánica no invasiva a presión positiva.

## II.2. OBJETIVOS

Los objetivos planteados en este trabajo serían:

- Conocer la prevalencia de la insuficiencia respiratoria postextubación en los pacientes que precisan ventilación mecánica previa mayor de 48 horas.
- Conocer la efectividad de la ventilación no invasiva en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia respiratoria postextubación
- Determinar la seguridad, analizándose las complicaciones relacionadas con la técnica ventilatoria, de los pacientes analizados.
- Establecer los factores de riesgo relacionado con el éxito o fracaso de la ventilación no invasiva en los pacientes con insuficiencia respiratoria postextubación.
- Establecer los factores de riesgo relacionado con el éxito o fracaso de la ventilación no invasiva en los pacientes con insuficiencia respiratoria postextubación.



---

## **III. MATERIAL Y MÉTODOS**

---



El estudio, observacional y prospectivo, ha sido realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario José María Morales Meseguer de Murcia en el periodo comprendido entre el 1 de junio de 1996 y 31 de diciembre del 2014. La UCI de este centro hospitalario, adscrito al Servicio Murciano de Salud, tiene capacidad para 18 camas donde se atiende a pacientes críticos en el ámbito de la patología médico-quirúrgica, coronaria y traumatológica.

### **III.1. Selección de Pacientes.**

Todos los pacientes que de forma consecutiva ingresaron en UCI tras presentar fracaso respiratorio tras el proceso de extubación y que precisaron soporte ventilatorio no invasivo.

#### **III.1.1. Criterios de Inclusión**

Se incluyeron todos aquellos pacientes que ingresaron en la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de insuficiencia respiratoria aguda postextubación y que a su vez recibieron soporte ventilatorio con VNI en presencia de las siguientes circunstancias:

- Necesidad de intubación endotraqueal y ventilación mecánica al menos 48 horas antes de la extubación.
- Disnea o dificultad respiratoria grave asociado a:
- Presencia de fracaso respiratorio, definido por:
  - Necesidad de utilización activa de la musculatura respiratoria accesoria (músculos esternocleidomastoideo, intercostales o presencia de respiración paradójica abdominal) y/o por la existencia de una frecuencia respiratoria mayor de 24 respiraciones

por minuto en pacientes con antecedentes de patología cardiorespiratoria crónica y mayor de 29 en pacientes sin insuficiencia respiratoria crónica previa. La taquipnea definida de esta forma debía de persistir por al menos 2 horas consecutivas.

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

### III.1.2. Criterios de exclusión

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

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

No fueron considerados criterios de exclusión las siguientes condiciones clínicas:

- Deterioro del nivel de conciencia debido a hipercápnia y/o hipoxémia.

- Shock, una vez conseguida la estabilidad hemodinámica con fluidoterapia y drogas vasoactivas a dosis bajas (menor de 0,2-0,3 microgramos/kilogramo/minuto de noradrenalina).
- Secreciones respiratorias abundantes, siempre que pudieran ser manejadas de forma conveniente por el enfermo y por el equipo de enfermería.
- Haber recibido previamente VNI por cualquier causa.
- Una extubación no planeada, ya sea de tipo accidental o una autoextubación, si se produce durante el periodo de destete de la ventilación mecánica.

### **III.2. Tipo de Ventilador, modo ventilatorio e interfaz.**

El soporte ventilatorio tras la insuficiencia respiratoria postextubación fue administrado mediante el empleo de ventiladores específicos para VNI (BIPAP ST-D™ , VISION™ Ventilatory Support System. Respironics, Inc, Murrysville y CARINA™).

La elección de la interfaz aplicada sobre los pacientes, tanto el tipo como el tamaño de la misma, se realizó en función de las características clínicas, la fisonomía y los niveles de tolerancia a la terapia o interfaz de cada paciente. Al inicio de la terapia se emplearon fundamentalmente mascarillas oronasales, siendo sustituidas por otro tipo (nasal, facial total o tipo helmet) en función del tipo de fracaso respiratorio y ante la aparición de intolerancia o de lesiones cutáneas. Se prestó especial atención en la titulación de las presiones requeridas en cada caso al igual que el nivel de fugas resultante (inferiores a 40-60 litros/minuto como objetivo) con objeto de conseguir niveles de tolerancia adecuados, además de minimizar el impacto de las presiones altas sobre la producción de lesiones faciales

y sobre los niveles de fuga de la interfaz. Además, se colocaron apósitos coloides sobre las principales zonas de apoyo de la mascarilla (región frontal y puente nasal) para minimizar, en lo posible, la aparición e intensidad de las lesiones faciales por presión. En aquellos sujetos donde no se consiguió una adecuada adaptación a la técnica se ensayaron, siempre que la situación clínica de cada caso lo permitiera, dosis bajas e intermitentes de sedantes (bolos intravenosos de 1-3 miligramos de morfina ó 1-3 miligramos de midazolán). Como medida de profilaxis para la broncoaspiración y para mejorar la ventilación se procedió a colocar la cabecera del paciente en posición semi-incorporada (45°).

La modalidad ventilatoria utilizada inicialmente en todos los casos fue BiPAP. Tanto la interfaz como las modalidades ventilatorias así como los niveles de presión aplicados al paciente fueron definidas, en cada caso, según el criterio del facultativo responsable del mismo según el protocolo vigente en la unidad. Ante la presencia de disconfort, claustrofobia que produce intolerancia a la modalidad ventilatoria, que no mejoraba con la explicación y consejos del personal sanitario o con medicación sedante, se podía intentar la iniciación de CPAP en vez de BiPAP.

### **III.3. PROTOCOLO DE VNI**

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

El protocolo para aplicar VNI no difería ostensiblemente de lo previamente publicado en la literatura y que con las lógicas revisiones se han venido editando hasta la actualidad (341). El protocolo comenzaba con la colocación del paciente en posición semisentada en 45°, la monitorización continua de la pulsioximetría, frecuencia cardiaca y respiratoria, y del resto de constates vitales (presión arterial, diuresis, temperatura). La mayoría de los pacientes eran portadores de sonda

nasogástrica en el momento de iniciarse a VNI. En aquellos casos en los que se hubiera retirado la sonda previamente, esta no se reintroducía a no ser que existiera alto riesgo de broncoaspiración y/o distensión gástrica. En todos los casos se intentó minimizar la cuantía de las fugas aéreas mediante el empleo de apósitos alrededor de la sonda junto con la monitorización muy estricta de la presión inspiratoria, con el objeto de detectar de forma precoz la pérdida de presión debida a niveles elevados de fuga aérea. Tras el inicio de la VNI, en aquellos pacientes que no portaban sonda nasogástrica y se quejaban de distensión gástrica o esta se objetivaba en imagen radiológica o exploración clínica, se procedía a su colocación para evitar mayor distensión o vómitos en pacientes.

Siempre y cuando fuera posible, se explicaba a los pacientes o familiares (en caso de pacientes con deterioro de consciencia) en qué consistía la ventilación mecánica no invasiva y los potenciales inconvenientes y molestias derivadas de su aplicación. Aunque la mayoría de pacientes cuando ingresa en la Unidad son explorados si debieran o no presentar alguna forma de limitación de esfuerzo terapéutico, cuando se indicaba VNI, se procedía a establecer un plan alternativo en caso de fracaso de la terapia. La presencia o no de orden de no intubación se tomaba en base a las características del proceso patológico del paciente, calidad de vida previa, expectativas de mejoría, y teniendo siempre en cuenta la opinión del propio paciente o de los familiares más cercanos.

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

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

Al inicio de la terapia, una vez elegida la mascarilla adecuada para el paciente se procedía a la aplicación de la misma de forma manual por parte del médico o enfermera, sin fijación por el arnés, para intentar familiarizar al paciente con la mascarilla sin que suponga un estrés muy importante. Inmediatamente después se ponía en marcha el ventilador. El modo ventilatorio preferido fue BiPAP, utilizándose únicamente CPAP en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica moderada y sin deterioro de conciencia y, ante la no mejoría o empeoramiento en la primera hora de terapia se procedía a cambiar a modalidad BiPAP. También se utilizó CPAP ante la intolerancia debida al flujo excesivo en la modalidad BiPAP tras las modificaciones oportunas en los niveles de presión. La ventilación fue iniciada en modo espontáneo/timed, con una frecuencia respiratoria mínima de 12 respiraciones por minuto. La presión positiva inspiratoria en la vía aérea (IPAP) fue iniciada con 12 cm de H<sub>2</sub>O. Los niveles de IPAP fueron elevándose de 2 a 3 cm H<sub>2</sub>O cada 2-4 horas, según la tolerancia, para alcanzar un volumen corriente de al menos 6-7 ml/kg de peso ideal o un valor de pH arterial > 7,30, sin exceder los 30 cm de H<sub>2</sub>O. A los pacientes en coma hipercápnico, el nivel de IPAP al inicio de la terapia ventilatoria era más elevado que en los pacientes sin alteración neurológica, iniciándose con un mínimo de 18 cm de H<sub>2</sub>O.

La presión positiva espiratoria en la vía aérea (EPAP) fue iniciada a nivel de 5 cm de H<sub>2</sub>O, elevándose si fuese necesario para contrarrestar el nivel de presión positiva a final de la espiración intrínseca, o para tratar la hipoxemia.

La FiO<sub>2</sub> se ajustó, siempre que fuera posible, para mantener la saturación arterial de oxígeno por encima del 92% con FiO<sub>2</sub> menor de 0,6. Las muestras de sangre arterial fueron obtenidas en todos los pacientes antes de aplicar VNI, a la hora de iniciada la terapia, y posteriormente cada 12 horas o ante un cambio clínico significativo. En aquellos casos en los que se evidenció al inicio de la VNI cifras elevadas de PaCO<sub>2</sub> se optó por el empleo de un sistema de válvula exhalatoria tipo "plateau" (Respironics™, Inc, Murrysville).



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

Todos los pacientes recibieron VNI mecánica durante, al menos, las primeras 12 horas de ingreso en UCI, intentando mantener 24 horas con mínimas interrupciones para administrar medicación oral o líquidos, si la situación clínica lo permitía. En los pacientes con alteración del nivel de conciencia, la VNI se mantenía al menos hasta alcanzar 15 puntos en la escala de coma de Glasgow. En pacientes con edema agudo de pulmón o crisis asmática aguda con mejoría rápida de los síntomas se iniciaba el destete del ventilador de forma más precoz. Cuando el paciente estaba oxigenado adecuadamente (saturación de O<sub>2</sub> > 95% con FiO<sub>2</sub> < 0,4 o equivalente) y la frecuencia respiratoria era < 24 respiraciones/minuto y no se objetivaba utilización de musculatura respiratoria accesoria, se procedía al destete mediante dos estrategias diferentes, dependiendo de las características del enfermo y a criterio del médico que atendía al paciente. Una estrategia consistía en disminuir el nivel de IPAP y EPAP, 3 cm H<sub>2</sub>O y 2 cm H<sub>2</sub>O cada hora respectivamente, hasta presiones de IPAP de 12 cm H<sub>2</sub>O y EPAP de 5 cm H<sub>2</sub>O y, si la frecuencia respiratoria y la oxigenación permanecían estables, suspendíamos la terapia ventilatoria. En otros casos, ante un paciente con una mejoría muy evidente, y manteniendo los parámetros respiratorios dentro de la normalidad, suspendíamos directamente la VNI. En ambos casos, el paciente una vez destetado del ventilador recibía oxigenoterapia simple a la misma concentración que recibía previamente y se seguía la monitorización estrecha del mismo. Si posteriormente la frecuencia respiratoria se elevaba por encima de 30 respiraciones por minuto, la saturación de oxígeno disminuía por debajo de 88%, o el paciente presentaba sudoración u otra evidencia de esfuerzo respiratorio excesivo, se reiniciaba VNI con los parámetros ventilatorios previos y se procedía a un destete más lento. La modalidad preferida se realizaba alternando de forma intermitente periodos de respiración espontánea con otros con terapia ventilatoria, hasta que el paciente

podía mantener una respiración espontánea no asistida efectiva o bien fracasaba la terapia no invasiva y había que intubar al paciente.

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

### **III.4. FRACASO DE LA VNI**

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

- a. No mejoría o empeoramiento de la IRA, e incluso con riesgo inminente de parada cardio-respiratoria.
  - Frecuencia respiratoria persistentemente > 40 respiraciones por minuto pese a optimización de la interfaz y ventilación.
  - Fracaso en la mejoría del intercambio gaseoso dentro de las primeras 4-6 horas de terapia ventilatoria (descenso entre 0,05-0,1 del valor previo de pH en relación con incremento de PaCO<sub>2</sub> o descenso entre 30-50 puntos de la ratio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de su nivel basal al inicio de la terapia).
  - Ausencia de mejoría neurológica en paciente con deterioro de conciencia previo a VNI (ausencia de incremento, en las primeras 4-6 horas de ventilación, de al menos 2 puntos en la escala de Glasgow sobre la basal al inicio de la terapia).
- b. Deterioro hemodinámico pese a una adecuada fluidoterapia y dosis bajas de agentes vasopresores.

- c. Aparición de arritmias ventriculares malignas no controladas.
- d. Imposibilidad para manejar las secreciones bronquiales de forma adecuada.
- e. Necesidad de cirugía urgente que precisara intubación endotraqueal
- f. Intolerancia a la terapia ventilatoria pese a dosis intermitentes de sedantes a baja dosis.
- g. Aparición de coma no debido a IRA sino a causa estructural.

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

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

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

Una vez cumplidos todos los criterios anteriores, se intentaba el destete del ventilador generalmente mediante prueba con tubo en T diaria, vigilándose de

forma estrecha al paciente para objetivar la presencia de algunos de los síntomas o signos de intolerancia:

- Frecuencia respiratoria >35 respiraciones por minuto.
- Saturación arterial de O<sub>2</sub> por pulsioximetría <90% con FIO<sub>2</sub> ≥0,4.
- Frecuencia cardíaca >140 ó <50 latidos por minuto.
- Presión arterial sistólica >200 ó <70 mm Hg.
- Disminución del nivel de conciencia, agitación o diaforesis.
- Signos clínicos sugestivos de fatiga muscular respiratoria y/o aumento del trabajo respiratorio, como el uso de músculos respiratorios accesorios, movimiento paradójico del abdomen o retracción de los espacios intercostales.

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

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

Además del apoyo ventilatorio, todos los pacientes recibieron tratamiento médico estándar para las diferentes patologías responsables del episodio de insuficiencia respiratoria junto a las medidas habituales de profilaxis en el paciente crítico (enoxaparina para la prevención de la enfermedad tromboembólica; omeprazol o ranitidina para la prevención de la aparición de úlceras de estrés) a menos que existieran contraindicaciones específicas para su empleo y, siempre, bajo criterio

del médico responsable de cada enfermo. Las variaciones sobre el tratamiento médico inicial fueron consecuencia dinámica de la evolución de los diferentes perfiles hemodinámicos, respiratorios, metabólicos y clínicos.

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

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

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

La intolerancia a la terapia fue definida si el paciente era incapaz de cooperar con la técnica ventilatoria, bien por presentar claustrofobia a la mascarilla intentando quitársela o bien por no tolerar la presión del aire suministrado por el ventilador. La supervivencia del paciente fue definida como la presencia de alta hospitalaria vivo a domicilio.

### **III.7. VARIABLES ESTUDIADAS**

Fueron recogidas variables de carácter demográfico, clínico, analítico y relacionadas con el proceso evolutivo de los pacientes, de tal forma que al ingreso y durante su estancia se registraron de forma horaria variables vitales como la frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, tensión arterial sistólica y diastólica, saturación arterial continua medida por pulsioximetría, nivel de conciencia según la escala de coma de Glasgow, temperatura corporal y diuresis.

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

El grado de severidad y fracaso orgánico de los pacientes se estimó mediante el empleo de varias escalas de gravedad tales como el APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) (376), SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) (377) e índice SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) (378,379). El índice SOFA consiste en un sistema de puntuación que valora el grado de disfunción o afectación de órganos, respiratorio, cardiovascular, renal, hepático, hematológico y neurológico (tabla 3).

Tabla 3. Índice SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

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

(PaO<sub>2</sub>: Presión arterial de oxígeno; FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno. mmHg: milímetros de mercurio. mg/dl: miligramo por decilitro. El cálculo del valor del componente respiratorio se realiza preferentemente mediante la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, utilizándose la relación SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> cuando no se realiza gases arteriales. NA: noradrenalina. La dosis de fármacos vasoactivos se expresan en microgramos por kilogramo y por minuto. La diuresis se expresa como mililitros al día)

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

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

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

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

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



**Definición de las variables estudiadas:**

- **Año de ingreso:** variable cualitativa ordenada. Definida como el año en que un paciente ingresa en UCI.
- **Mes de ingreso:** variable cualitativa ordenada. Definida como el mes en que un paciente ingresa en UCI.
- **Edad:** variable cuantitativa continua. Definida como la edad, medida en años, de los pacientes ingresados en UCI.
- **Género:** variable cualitativa dicotómica. Definida por la condición masculina o femenina del paciente ingresado en UCI.
- **Índice de masa corporal (IMC).** Variable cuantitativa continua. Definida por la fórmula  $\text{Peso en kilogramos} / (\text{talla})^2$  en metros.
- **APACHE II:** variable cuantitativa discreta. Definida por el valor obtenido al calcular, mediante este sistema, el grado de severidad del paciente durante las primeras 24 horas de estancia en UCI.
- **SAPS II:** variable cuantitativa discreta. Definida por el valor obtenido al calcular, mediante este índice, el grado de severidad del paciente durante las primeras 24 horas de estancia en UCI.
- **Índice de comorbilidad de Charlson:** variable cuantitativa discreta. Es un sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años, en dependencia de la edad en que se evalúa, y de las comorbilidades del sujeto (380). Además de la edad, consta de 19 ítems, que si están presentes, se ha comprobado que influyen de una forma concreta en la esperanza de vida del sujeto. Definido por el valor al calcular mediante este índice el nivel de comorbilidad del paciente en el momento de ingreso en la UCI.
- **Diabetes Mellitus:** variable cualitativa dicotómica. Definida por la presencia o no de diagnóstico previo de diabetes mellitus en los pacientes incluidos en el estudio.
- **Inmunosupresión:** variable cualitativa dicotómica. Definida por la existencia o no de cualquier causa que produzca una disminución de las defensas orgánicas ante la infección, previa al ingreso en UCI: tratamiento con inmunosupresores,

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

- **EPOC:** variable cualitativa dicotómica. Definida como la presencia o no de enfermedad pulmonar obstructiva crónica según la definición de la Guía española de la EPOC (381).
- **Tipo de EPOC:** variable cualitativa dicotómica que agrupa a los pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica según sean tipo enfisematosos o bronquíticos crónicos.
- **Orden de no intubación:** variable cualitativa dicotómica. Definida por la presencia de orden de no intubación explícita dada a un paciente en el curso del ingreso en la UCI.
- **Motivo de la orden de no intubación:** variable cualitativa politómica. Definida por la presencia de algunas de las siguientes entidades patológicas:
  - Enfermedad maligna hematológica. Síndrome mielodisplásico, leucemia, linfoma o mieloma múltiple.
  - Cáncer de órgano sólido diseminado.
  - SIDA en fase terminal.
  - Insuficiencia cardíaca congestiva en fase terminal.
  - Enfermedad respiratoria crónica en fase terminal.
  - Enfermedad neurológica crónica discapacitante.
  - Discapacidad muscular crónica.
  - Cirrosis avanzada.
  - Múltiples patologías crónicas discapacitantes.
- **Disnea basal:** variable cualitativa ordenada. Definida según el grado de disnea del paciente, desde grandes, moderados, mínimos esfuerzos y disnea de reposo.
- **Oxigenoterapia domiciliaria:** variable cualitativa dicotómica. Definida como tratamiento con oxígeno domiciliario o no antes del ingreso en nuestra Unidad.
- **Tipo de insuficiencia respiratoria:** variable cualitativa dicotómica. Definida por el diagnóstico de proceso crónico que condiciona insuficiencia respiratoria

crónica en los pacientes analizados. Con esta variable se define 2 tipos de insuficiencia respiratoria: “de novo” cuando el episodio agudo de fracaso respiratorio se produce en un paciente previamente sin insuficiencia respiratoria, y “crónico agudizado” cuando el episodio agudo se produce en un paciente con insuficiencia respiratoria crónica.

- **Motivo de Insuficiencia Respiratoria Crónica:** variable cualitativa politómica. Definida por las distintas causas de IRC que llevan a necesitar aporte ventilatorio, como EPOC, asma crónica, obesidad mórbida, cifoescoliosis, IRC neuromuscular o ICC.
- **Ingreso previo en UCI:** variable cualitativa dicotómica. Definida en el caso que un paciente con insuficiencia respiratoria crónica haya precisado un ingreso previo en la UCI por fracaso respiratorio.
- **Ingreso en el último año:** variable cualitativa dicotómica. Definida por el ingreso previo, de un paciente con insuficiencia respiratoria crónica, en el hospital, debido a fracaso respiratorio, en los últimos doce meses.
- **Ventilación mecánica previa:** variable cualitativa dicotómica. Definida por la necesidad de ventilación mecánica, invasiva o no invasiva, en un paciente con insuficiencia respiratoria crónica, previa al ingreso actual.
- **Ventilación no invasiva domiciliaria:** variable cualitativa dicotómica. Se define como tratamiento con VNI en el domicilio debido a una insuficiencia respiratoria crónica.
- **Causas de descompensación respiratoria:** variable cualitativa politómica. Define la causa desencadenante de la exacerbación de la insuficiencia respiratoria crónica.
- **Fumador:** variable cualitativa dicotómica. Definida por la presencia o no al ingreso de consumo activo de tabaco en el último año.
- **Exfumador:** variable cualitativa dicotómica. Definida por la de la suspensión del hábito tabáquico durante, como mínimo, los 12 meses previos al ingreso.
- **Medicación depresora del sistema nervioso central:** variable cualitativa dicotómica. Definida por la ingesta oral o parenteral en las 24 horas previas al inicio de la VNI de droga/medicación depresora del sistema nervioso central.

- **Terapia de oxígeno inadecuada:** variable cualitativa dicotómica. Definida por la indicación de oxigenoterapia con una  $FiO_2 \geq 35\%$  en un paciente con hipercapnia al ingreso en el hospital.
- **SIDA:** variable cualitativa dicotómica. Definida por la presencia o no de diagnóstico previo de síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida.
- **Cáncer:** variable cualitativa dicotómica. Definida por la presencia de proceso neoplásico “no curado” como cáncer de órgano sólido diseminado, linfoma, leucemia y mieloma múltiple.
- **Shock al ingreso:** variable cualitativa dicotómica. Se define como la presencia o no de hipotensión e hipoperfusión tisular, con necesidad de fármacos vasoactivos.
- **Procedencia:** variable cualitativa dicotómica. Definida por las diferentes ubicaciones desde las cuales los pacientes ingresaron en UCI como:
  - Urgencias
  - Planta de hospitalización
- **Días ingreso previo:** variable cuantitativa continua. Definida como los días que el paciente estaba ingresado previamente en el hospital antes de su ingreso en UCI.
- **Tipo de respirador empleado:** variable cualitativa politómica. Definida por el tipo de respirador de VNI utilizado
  - Ventilador ST-D™
  - Ventilador VISION™
  - Ventilador CARINA™
- **IPAP:** Variable cuantitativa continua. Se define como la presión positiva durante la inspiración medida en mm Hg bajo VNI. En el estudio se determinan dos niveles de IPAP:
  - IPAP al inicio: Nivel de IPAP durante la primera hora de VNI
  - IPAP máxima: Nivel de IPAP más elevado durante la VNI
- **EPAP:** Variable cuantitativa continua. Definida como la presión positiva, medida en mm Hg, programada al final de la espiración bajo VNI. En el estudio se determinan dos niveles de EPAP:
  - EPAP al inicio: Nivel de EPAP durante la primera hora de VNI

- EPAP máxima: Nivel más elevado de EPAP durante la VNI
- **FiO<sub>2</sub>**: Variable cuantitativa continua. Se define como la fracción inspirada de oxígeno medida en tanto por ciento. En el estudio se determinan dos niveles de FiO<sub>2</sub>:
  - FiO<sub>2</sub> al inicio: Nivel de FiO<sub>2</sub> durante la primera hora de VNI
  - FiO<sub>2</sub> máxima: Nivel más elevado de FiO<sub>2</sub> durante la VNI
- **Días de VNI**: Variable cuantitativa continua. Definida por los días durante los cuales el paciente recibe VNI.
- **Horas de VNI**: Variable cuantitativa continua. Se define como el sumatorio del total de horas bajo tratamiento con VNI.
- **Escala de Coma de Glasgow (ECG)**: Variable cuantitativa discreta definida por la puntuación obtenida para valoración del nivel de conciencia. La medición se realiza en dos momentos durante el estudio:
  - Al inicio de la VNI
  - A la hora de iniciada la VNI
- **Presión arterial media**: Variable cuantitativa continua definida como el valor de la presión arterial media medida en mmHg. La medición se realiza en dos momentos del estudio:
  - Al inicio de la VNI
  - A la hora de iniciada la VNI
- **Frecuencia cardiaca**: Variable cuantitativa discreta definida como el número de latidos cardiacos por minuto. La medición se realiza en dos momentos del estudio:
  - Al inicio de la VNI
  - A la hora de iniciada la VNI
- **Frecuencia respiratoria**: Variable cuantitativa discreta definida por el número de respiraciones por minuto. La medición se realiza en dos momentos del estudio:
  - Al inicio de la VNI
  - A la hora de iniciada la VNI

- **pH arterial:** Variable cuantitativa continua. Definida como el logaritmo decimal de la concentración molar de los iones hidrógeno en sangre arterial. La medición se realiza en dos momentos del estudio:
  - Al inicio de la VNI
  - A la hora de iniciada la VNI
- **PaCO<sub>2</sub>:** Variable cuantitativa continua. Se define por los niveles de presión arterial de dióxido de carbono medidos en mmHg. La medición se realiza en dos momentos del estudio:
  - Al inicio de la VNI
  - A la hora de iniciada la VNI
- **PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>:** Variable cuantitativa continua. Definida por el cociente resultante entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno. La medición se realiza en dos momentos del estudio:
  - Al inicio de la VNI
  - A la hora de iniciada la VNI
- **Bicarbonato sérico:** Variable cuantitativa continua. Definida por el nivel de bicarbonato en suero en mEq/l. La medición se realiza en dos momentos del estudio:
  - Al inicio de la VNI
  - A la hora de iniciada la VNI
- **Complicaciones:** Variable cualitativa dicotómica. Definida por la aparición o no de complicaciones derivadas del empleo de VNI. Las posibles complicaciones asociadas a VNI se clasifican como variables categóricas dicotómicas:
  - **Lesión cutánea nasofrontal:** aparición de lesión en área facial en las zonas de presión de la mascarilla. Medición objetiva mediante visión directa.
  - **Necrosis cutánea:** aparición de lesión cutánea con pérdida en la solución de continuidad en la piel.
  - **Irritación ocular:** enrojecimiento y/o prurito conjuntival. Medición subjetiva por el paciente y objetiva mediante visión directa.

- **Distensión gástrica:** aumento del aire en el estómago. Medición subjetiva y objetiva (medición perímetro abdominal a nivel de epigastrio, valoración del aire gástrico en la radiografía simple).
- **Vómito:** emisión activa de contenido gástrico durante la VNI. Medición objetiva mediante visión directa.
- **Broncoaspiración:** aspiración del contenido gástrico, tras vómito, al aparato respiratorio inferior que condiciona un incremento de la sintomatología respiratoria. Medición objetiva mediante visión directa tras intubación endotraqueal en el paciente intubable y subjetiva en el paciente con ONI.
- **Tapón mucoso faríngeo:** aparición de un tapón/masa a nivel faríngeo por encima de las cuerdas vocales, y que impide una adecuada ventilación e intubación endotraqueal. Medición objetiva mediante visión directa.
- **Claustrofobia o intolerancia:** sensación de malestar que dificulta la ventilación debida a la mascarilla o al flujo de gas del ventilador. Medición subjetiva.
- **Intolerancia total:** decisión de interrumpir la terapia ventilatoria no invasiva debido a incapacidad por parte del paciente para prestar una adecuada colaboración o el rechazo de la mascarilla. Medición objetiva.
- **Neumotórax:** aparición de aire en cavidad pleural. Medición objetiva mediante visión directa (radiografía simple de tórax).
- **Infección pulmonar:** aparición de un infiltrado pulmonar persistente, que no se modifica con la fisioterapia respiratoria, acompañado de síndrome infeccioso por el que se prescribe antibioterapia. Medición objetiva (anamnesis, exploración clínica y pruebas complementarias).
- **Síndrome Coronario Agudo:** desarrollo de dolor torácico asociado a cambios electrocardiográficos y/o movimiento enzimático marcador de necrosis miocárdica.

- **Otras:** se recogen otras complicaciones muy esporádicas que puedan presentarse.
  
- **Número de complicaciones:** Variable cuantitativa discreta. Definida en relación al número de complicaciones que se pueden dar en el periodo de la VMNI.
- **Necesidad de intubación endotraqueal:** Variable cualitativa dicotómica. Definida por la necesidad de intubación en un paciente con fracaso de la VNI.
- **Motivo de la intubación:** Variable cualitativa politómica. Definida por el desencadenante de la necesidad de intubación:
  - Persistencia o empeoramiento de la IRA.
  - Shock.
  - Parada Cardio-Respiratoria.
  - Necesidad de cirugía bajo anestesia general.
  - Otros motivos.
- **Momento de la intubación:** Variable cuantitativa continua. Definida por los días transcurridos entre el inicio de VNI y el momento de la intubación.
- **Parada cardiorrespiratoria en el momento de la intubación orotraqueal:** Variable cualitativa dicotómica. Definida como parada cardiorrespiratoria en los pacientes con necesidad de reintubación por insuficiencia respiratoria postextubación.
- **Duración de ventilación invasiva:** Variable cuantitativa continua. Definida por los días durante los cuales los pacientes precisaron ventilación invasiva.
- **Índice SOFA:** Variable cuantitativa discreta. Definida por el valor obtenido como sumatorio de la afectación de los diferentes sistemas orgánicos incluidos en este índice de fracaso multiorgánico. El índice SOFA analizado ha sido el máximo desarrollado durante su estancia en UCI en dos momentos diferenciados:
  - máximo nivel de SOFA durante VNI
  - máximo nivel de SOFA durante la estancia en UCI



- **Afectación cardiovascular:** Variable categórica definida en el contexto del índice SOFA. Además se registra el grado de afectación orgánica como una variable cuantitativa discreta. Para cada paciente se registró la peor puntuación obtenida para el sistema cardiovascular. Se ha registrado el nivel de afectación orgánica tanto durante el periodo de VNI como durante la estancia en UCI.
- **Afectación hematológica:** Variable categórica definida en el contexto del índice SOFA. Además se registra el grado de afectación orgánica como una variable cuantitativa discreta. Para cada paciente se registró la peor puntuación obtenida para el sistema hematológico. Se ha registrado el nivel de afectación orgánica tanto durante el periodo de VNI como durante la estancia en UCI.
- **Afectación hepática:** Variable categórica definida en el contexto del índice SOFA. Además se registra el grado de afectación orgánica como una variable cuantitativa discreta. Para cada paciente se registró la peor puntuación obtenida para el sistema hepático. Se ha registrado el nivel de afectación orgánica tanto durante el periodo de VNI como durante la estancia en UCI.
- **Afectación neurológica:** Variable categórica definida en el contexto del índice SOFA. Además se registra el grado de afectación orgánica como una variable cuantitativa discreta. Para cada paciente se registró la peor puntuación obtenida para el sistema neurológico. Se ha registrado el nivel de afectación orgánica tanto durante el periodo de VNI como durante la estancia en UCI.
- **Afectación renal:** Variable categórica definida en el contexto del índice SOFA. Además se registra el grado de afectación orgánica como una variable cuantitativa discreta. Para cada paciente se registró la peor puntuación obtenida para el sistema renal. Se ha registrado el nivel de afectación orgánica tanto durante el periodo de VNI como durante la estancia en UCI.
- **Afectación respiratoria:** Variable categórica definida como la afectación respiratoria calculada mediante el índice SOFA. Además se registra el grado de afectación orgánica como una variable cuantitativa discreta. Para cada paciente se registró la peor puntuación obtenida para el sistema respiratorio. Se ha registrado el nivel de afectación orgánica tanto durante el periodo de VNI como durante la estancia en UCI.

- **Número de órganos afectados.** Variable cuantitativa discreta. Definida por el número de sistemas orgánicos afectados y medidos mediante índice SOFA, desarrollado durante su estancia en UCI en dos momentos diferenciados:
  - máximo nivel de SOFA durante VNI
  - máximo nivel de SOFA durante la estancia en UCI
- **Causa de ventilación mecánica previa:** Variable cualitativa politómica. Definida por el tipo de proceso que motiva la necesidad de intubación endotraqueal y ventilación mecánica previa al inicio de la VNI:
  5. Médica
  6. Traumatismo
  7. Postoperatorio urgente
  - Postoperatorio programado
- **Motivo de la intubación y ventilación mecánica previa:** Variable cualitativa politómica. Definida por la enfermedad o síndrome que motiva la necesidad de VM.
- **Tipo de weaning:** Variable cualitativa de tres opciones, según el tipo de proceso de weaning que el paciente había recibido antes de la extubación:
  - Weaning simple: pacientes extubados al primer intento de prueba en T.
  - Weaning difícil: pacientes que requieren hasta tres intentos de prueba en T a lo largo de una semana antes de la extubación.
  - Weaning prolongado: pacientes que requieren más de tres intentos o más de 7 días desde la primera prueba en T para lograr la extubación.
- **Tipo de vía aérea artificial:** Variable cualitativa dicotómica. Definida por la presencia de un tubo endotraqueal o cánula de traqueostomía como vía aérea artificial antes de la necesidad de VNI.
- **Presencia de estridor:** Variable cualitativa dicotómica. Definida por la presencia de estridor laríngeo (audible con o sin fonendoscopio) en el momento de la insuficiencia respiratoria postextubación.

- **Extubacion no programada.** Variable cualitativa dicotómica. Definida como la extubación no programada, debido a salida accidental o por el mismo paciente del tubo endotraqueal.
- **Estancia UCI:** Variable cuantitativa continua. Definida como el número de días que el paciente permaneció ingresado en UCI.
- **Estancia hospitalaria:** Variable cuantitativa continua. Definida como el número de días que el paciente permaneció ingresado en el hospital.
- **Reingreso:** Variable cualitativa dicotómica. Definida como la necesidad de un nuevo ingreso, debido a insuficiencia respiratoria, en la UCI tras ser dado de alta a planta y antes del alta hospitalaria.
- **Fracaso tardío:** Variable cualitativa dicotómica. Definida como la aparición de nuevo episodio de insuficiencia respiratoria en un paciente tras mantenerse 48 horas asintomático.
- **Evolución en UCI:** Variable cualitativa dicotómica. Definida por el estado al alta de UCI:
  - Vivo
  - Muerto
- **Mortalidad hospitalaria:** Variable cualitativa dicotómica. Definida por el estado al alta del hospital:
  - Vivo
  - Muerto

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

### III.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas se expresan, según su distribución normal o no normal, como medias  $\pm$  desviación estándar, rango, mediana y primer y tercer cuartil; las categóricas como número y porcentajes. Se calcula el intervalo de confianza al 95% para las variables principales de resultado. El análisis de la relación entre dos variables categóricas se realizó mediante la prueba de  $J_i^2$  de Pearson o el test exacto de Fisher, y el test  $J_i^2$  de tendencia lineal si al menos una de las variables estaba ordenada y presentaba más de dos opciones. La prueba de Kolmogorov-Smirnov fue utilizado para identificar variables con distribución normal. Si era así, la comparación entre una variable cualitativa de 2 opciones y una cuantitativa se realizaba mediante la prueba de la T de Student para datos independientes, siendo aplicada una prueba de comparación de medias apareadas para comparar las variables de los pacientes antes y después de aplicar la terapia ventilatoria. Las variables sin distribución normal fueron comparadas utilizando pruebas no paramétricas: prueba de Mann-Whitney para datos independientes y Wilcoxon para datos apareados. Todos los análisis se realizaron mediante contraste bilateral, y se consideraron como significativos los valores de p igual o inferior a 0,05. Por último, las variables que en el modelo univariante resultaron significativas, así como las consideradas fundamentales, fueron incluidas en un modelo de regresión logística. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete informático IBM-SPSS versión 22.0 para windows.



---

## **IV. RESULTADOS**

---





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

### **IV.1.1. Pacientes estudiados.**

Durante el periodo de estudio han sido ingresados en la UCI 20.449 pacientes. De ellos 14.932 (74,8%) no precisaron intubación endotraqueal en ningún momento de su estancia en la UCI, mientras que 5.038 (25,2%) pacientes precisaron intubación endotraqueal y ventilación mecánica invasiva. De los pacientes intubados, 2.115 pacientes (10,6% del total de pacientes ingresados y 42% de los pacientes que precisaron intubación endotraqueal) precisaron canulación endotraqueal y VM durante un periodo menor de 48 horas. El resto de pacientes que fueron intubados, 2.923 (14,5% del total de ingresos y 58% del total de ventilados) precisaron ventilación mecánica con una duración de más de 48 horas. De este grupo, 913 (31,3% de los pacientes con VM mayor de 48 horas fueron de alta sin poder llegar a ser decanulados (850 por fallecimiento en UCI y 63 fueron dados de alta vivos a planta con cánula de traqueotomía). El resto, 2.010 (68,7%) se extubaron o decanulados de traqueotomía durante su estancia en UCI. Los pacientes que presentaron insuficiencia respiratoria (definida por los criterios de inclusión en este estudio) fueron 447 (22,2% de los pacientes con VM mayor de 48 horas), de los cuales 25 (5,6%) precisaron intubación inmediata, y el resto 422 (94,4%) precisaron VNI, siendo la muestra de la población que forma este estudio.

La relación entre los ingresos en UCI y la situación respiratoria está representada en la figura 4.

De los 20.449 pacientes ingresados en UCI, 8.440 (41,2%) no presentaban hipoxia, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> mayor de 400 o SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> mayor de 301 (grado 0 de la clasificación SOFA); 4.412 (21,6%) presentaban una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> entre 300 y 400 o SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> entre 221 y 330 (grado 1 de la clasificación SOFA); 3.556 (17,4%) la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> era entre 200 y 300 o SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> entre 142 y 220 (grado 2 de la clasificación SOFA); 3.045 (14,9%) tenían una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> entre 100 y 200 o SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> entre 67 y 141 (grado 3

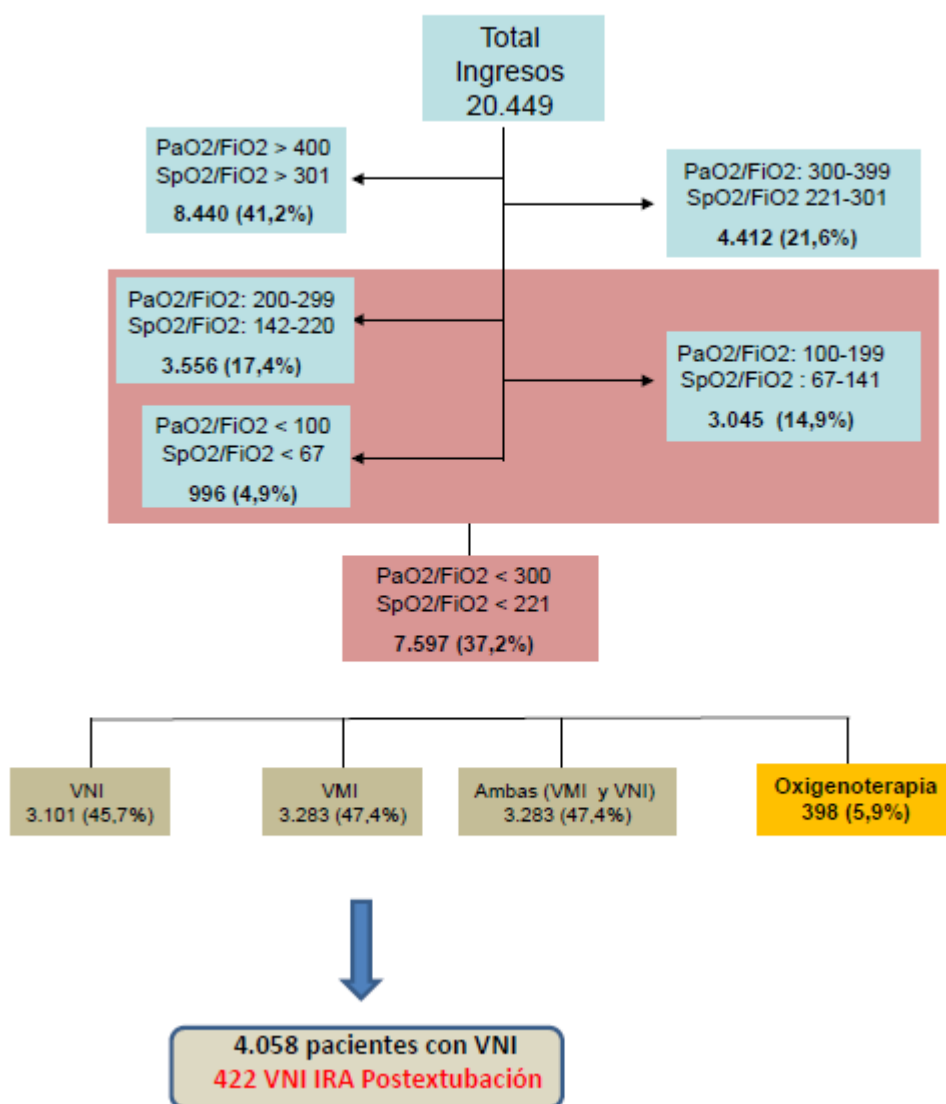
de la clasificación SOFA); y, finalmente, 996 (4,9%) una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor de 100 o SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor de 67 (grado 4 de la clasificación SOFA).

De los 7.597 con insuficiencia respiratoria aguda (grado 2 a 4 de la clasificación SOFA) que inicialmente recibieron tratamiento con oxigenoterapia simple, fueron ventilados de forma únicamente invasiva 2.984 (39,3% de los que presentaban PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300); 2.677 (35,1%) recibieron ventilación no invasiva; 1.381 (18,2%) pacientes recibieron ambos modos ventilatorios (invasiva y no invasiva) y 555 pacientes (7,3%) pudieron ser manejados únicamente con oxigenoterapia, incluido oxígeno a alto flujo con humidificación activa, sin precisar soporte ventilatorio.

De los pacientes con ambos modos ventilatorios, 619 recibieron VNI tras extubación y 762 fueron intubados tras fracaso de la VNI.

Por tanto, 4.058 pacientes ingresados en UCI recibieron VNI (53,4% de los que presentaban insuficiencia respiratoria aguda grado 2 a 4 de la clasificación SOFA y 19,8% del total de ingresos en UCI).

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



**IV.1.2. Fecha del ingreso.**

La distribución de los pacientes estudiados según el momento, año y mes, de ingreso viene representada en la tabla 4. El porcentaje más elevado de pacientes ingresados ha sido durante los años 2011 y 2014, con un 8,3% y 7,6% del total respectivamente. En relación con los meses del año, el mayor porcentaje de pacientes ingresados se produce durante los meses de enero (11,4%), marzo y octubre (9,2%); mientras que en los meses de verano, agosto (5,9%) y junio (6,2%) los pacientes disminuyeron.

Tabla 4. Distribución de los pacientes según el año y mes de estudio.

Año Ingreso		Mes ingreso			
	n	%		n	%
1996	1	0,3	Enero	48	11,4
1997	10	3	Febrero	37	8,8
1998	12	3,4	Marzo	39	9,2
1999	18	4,3	Abril	33	7,8
2000	16	5,4	Mayo	38	9
2001	25	5,9	Junio	26	6,2
2002	21	5	Julio	37	8,8
2003	31	7,3	Agosto	25	5,9
2004	22	5,2	Septiembre	31	7,3
2005	19	4,5	Octubre	39	9,2
2006	25	5,9	Noviembre	37	8,8
2007	27	6,4	Diciembre	32	7,6
2008	27	6,4			
2009	25	5,9			
2010	25	5,9			
2011	35	8,3			
2012	26	6,2			
2013	25	5,9			
2014	32	7,6			

### IV.1.3. 1 Causa que motiva la necesidad de intubación y VM

La causa de la insuficiencia respiratoria que motiva la necesidad de VM invasiva previa a la extubación ha sido muy variada, agrupándose en 14 categorías (tabla 5).

Tabla 5. Etiología de la IRA que motiva la intubación

<b>Etiología</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Postoperatorio abdomen	141	33,4
EAP	61	14,5
Neumonía	39	9,2
Sepsis / Shock séptico	38	9
EPOC	24	5,7
Trauma tórax / Politraumatismo	14	3,3
Accidente Cerebrovascular	13	3,1
Parada cardiaca	12	2,8
Intoxicación medicamentosa	12	2,8
Postoperatorio cirugía ortopédica	10	2,4
Pancreatitis aguda	9	2,1
Miastenia	7	1,7
Asma	6	1,4
Otras causas	36	8,5

(EAP: edema agudo de pulmón; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica)

Las causas más frecuentes que motivaron la intubación endotraqueal y VM fueron el contexto de postoperatorio abdominal en 141 casos (33,4%), EAP cardiogénico en 61 casos (14,5%) , neumonía en 39 casos (9,2%) y sepsis grave o shock séptico en 38 casos (9%). Treinta y seis pacientes presentaron una miscelánea muy variada de otras etiologías.

La necesidad de ventilación mecánica invasiva antes de la extubación fue motivada en 234 pacientes (55,5%) por enfermedad médica, 143 (33,9%) tras un ser intervenido quirúrgicamente de forma urgente, 36 (8,5%) tras cirugía programada y 15 (3,6%) pacientes tras sufrir traumatismo.

En los pacientes analizados, el proceso de weaning se definió como simple en 310 casos (73,5%), difícil en 92 casos (21,8%) y prolongado en 20 (4,7%).

Trescientos ochenta y siete pacientes (91,7%) estaban siendo ventilados mediante tubo endotraqueal en el momento de la extubación frente a 35 pacientes (8,3%) que presentaban traqueotomía. Tras la extubación, 42 pacientes (10%) presentaron estridor laríngeo.

La duración de la VM antes de la extubación fue de  $7,2 \pm 9,1$  días, con una mediana de 5, primer y tercer cuartil 2 y 10 días, respectivamente.

Los pacientes con IRA “de novo” eran los más frecuentes, 337 (79,9%), mientras que los 85 restantes (20,1%) presentaban antecedentes de insuficiencia respiratoria crónica. De estos, 78 pacientes (18,5% del total de pacientes analizados) estaban diagnosticado de EPOC (62 pacientes con bronquitis crónica y 16 enfisema pulmonar), tres pacientes estaban diagnosticados de insuficiencia cardiaca crónica, uno de asma crónica y otro de bronquiectasias, y dos pacientes de patología respiratoria restrictiva secundaria a síndrome de hipoventilación secundario a obesidad mórbida.

La situación basal de los pacientes con antecedentes de IRC, mostraba la presencia de disnea de reposo en 3 casos (0,7%), a mínimos esfuerzos en 49 casos (11,6%), a moderados esfuerzos en 28 casos (6,6%) y a grandes esfuerzos en 5 casos (1,2%). Recibían oxigenoterapia domiciliaria 27 pacientes (6,4%) y 7 (1,7%) precisaban ventilación no invasiva domiciliaria. Habían precisado ingreso previo en UCI, en algún momento, 60 pacientes (14,2%), y 32 (7,6%) ingreso hospitalario en el año previo. Catorce pacientes (3,3%) habían sido intubados previamente. Las causas principales de descompensación fueron: cirugía en 61 casos (14,5%), infección respiratoria en 18 casos (4,3%), insuficiencia cardiaca en 3 casos (0,7%) y casos aislados de neumotórax, insuficiencia renal aguda, y colangitis. En 7 casos estaba implicada en la

descompensación respiratoria medicación sedante (8,2% de los pacientes con IRC) y en 4 casos (4,7% de los pacientes con IRC) un uso excesivo de oxigenoterapia.

El momento en que comienza la insuficiencia respiratoria aguda tras la decanulación fue muy variable. El tiempo medio entre la extubación y el inicio de la insuficiencia respiratoria fue de  $10,1 \pm 7,4$  horas, con una mediana de 8 horas, primer y tercer cuartil 6 y 12 horas, respectivamente. Los pacientes que presentaron insuficiencia respiratoria en la primera hora de la decanulación fueron 32 (7,6%), mientras que los pacientes que presentaron los síntomas entre las 24 y 48 horas fueron únicamente 39 (9,2%).

Hubo 22 casos (5,2%) de extubaciones no programadas. De ellas 12 fueron debidas a extubación accidental y las otras 10 autoextubaciones. Cinco de las extubaciones no programadas se produjeron sin haber iniciado aun el weaning.

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

La edad media de los pacientes estudiados era de  $67,7 \pm 15,9$  años con un rango entre 11 y 93. Doscientos cuarenta pacientes eran varones (56,9%) mientras que 182 (43,1%) eran mujeres. El IMC medio de los pacientes era de  $28,8 \pm 4,8$ , mediana 28 y primer y tercer cuartil de 26 y 31 respectivamente.

El nivel de gravedad medido en las primeras 24 horas de estancia en UCI fue analizado mediante los índices APACHE II y SAPS II. El valor medio del índice APACHE II era de  $23,6 \pm 8,1$ , con un rango entre 8 y 53. El valor medio del índice SAPS II era de  $50,6 \pm 16,2$ , con un rango entre 20 y 105 .

#### **IV.1.5. Antecedentes y comorbilidad.**

Con frecuencia los pacientes estudiados presentaban antecedentes y comorbilidades de interés. El diagnóstico previo de diabetes mellitus lo presentaban 136 pacientes (32,2%). Ochenta y cinco pacientes (20,1%) presentaban algún tipo de patología respiratoria crónica. El consumo de tabaco estaba presente en 101 (23,9%) y se definían como ex-fumador de más de 1 año, 121 pacientes (28,7%).

Veinte y siete pacientes (6,4 %) estaban diagnosticados de alguna forma de cáncer no curado, 21 eran cáncer de órgano sólido diseminado (5%), dos pacientes padecían linfoma (0,5%), 3 pacientes presentaban leucemia (0,7%) y un caso de mieloma múltiple (0,2%). Había un caso con diagnóstico de SIDA (0,2%) y en total, inmunosupresión lo presentaban 36 casos (8,5%). La puntuación mediana del índice de Charlson era de 1, primer y tercer cuartil de 1 y 2 respectivamente.

Orden de no intubación fue establecida en 60 pacientes (14,2%). El motivo para ello es mostrado en la tabla.

Tabla 6. Motivo para la aplicación de Orden de No Intubación.

Motivo de ONI	n	%
Insuficiencia respiratoria crónica	15	3,6
Enfermedad neurológica crónica	14	3,3
Cáncer órgano sólido diseminado	12	2,8
Insuficiencia cardíaca congestiva	7	1,7
Discapacidad muscular grave	4	0,9
Múltiplas patologías crónicas	3	0,7
Cirrosis	2	0,5
Edad avanzada y negativa del paciente	2	0,5
Enfermedad hematológica maligna	1	0,2

(ONI: orden de no intubación)

#### IV.1.6. Procedencia de los pacientes.

La distribución de los pacientes según su lugar de procedencia fue bastante homogénea, 217 (51,4%) procedían del área de urgencias y el resto, 205 (48,6%) de planta de hospitalización. Los pacientes que ingresaban procedente de la planta de



hospitalización mostraban un promedio de  $7,8 \pm 3$  días de ingreso previo, con una media de 3 días, primer y tercer cuartil de 1 y 8 días, respectivamente.

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

En el estudio fueron utilizados diferentes ventiladores, el ventilador BiPAP VISION en 379 pacientes (89,8%), modelo BiPAP ST-D en 42 (10%) y ventilador Carina en 1 caso (0,2%). Al inicio de la terapia ventilatorio, el modo ventilatorio utilizado fue ventilación con doble nivel de presión (BIPAP) en los 422 pacientes (100%). Al finalizar el soporte ventilatorio, el modo utilizado era BIPAP en 419 pacientes (99,3%) y CPAP en tres pacientes (0,7%).

Los parámetros ventilatorios utilizados al inicio (durante la primera hora) y los valores máximos alcanzados así como la duración de la VNI, en días y horas, están representados en la tabla 7.

Tabla 7. Parámetros Ventilatorios y duración de la VNI

	Media $\pm$ DE	Rango	Mediana	Cuartil 1º, 3º
IPAP inicio	14,4 $\pm$ 1,1	10-20	14	14,15
EPAP inicio	6,6 $\pm$ 1	5-10	7	6,7
FiO2 inicio	51,4 $\pm$ 8,8	35-100	50	50,50
IPAP máxima	16,5 $\pm$ 2,6	12-30	16	14,18
EPAP máxima	7,4 $\pm$ 1,2	5-12	7	7,8
FiO2 máxima	57,8 $\pm$ 15,4	28-100	50	50,60
Días de VNI	2,3 $\pm$ 2,1	1-19	2	1,3
Horas de VNI	35,2 $\pm$ 30,2	1-200	24	18,45

(DE: desviación estándar; IPAP: presión positiva inspiratoria en vía aérea;

EPAP: presión positiva al final de espiración en respiración espontánea;

FiO2: fracción inspirada de oxígeno; VNI: ventilación no invasiva)

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

Los parámetros hemodinámicos (frecuencia cardiaca y presión arterial media) y respiratorios (frecuencia respiratoria y los parámetros clásicos de la gasometría arterial) tanto al inicio de la VNI como a la hora de aplicada son mostrados en la tabla 8.

Tabla 8. Parámetros hemodinámicos, respiratorios y gasométricos al inicio y a la hora de aplicar VNI

	Media ± DE	Rango	Mediana	p
TAm inicio	83 ± 13	45 150	80	
TAm 1 hora-VNI	80 ± 13	38 120	80	<0,001
FC inicio	105 ± 16	50 168	101	
FC 1 hora-VNI	100 ± 18	47 165	100	<0,001
pH inicio	7,38 ± 0,07	7,04 7,52	7,39	
pH 1 hora-VNI	7,37 ± 0,05	7,01 7,47	7,37	<0,001
PaCO2 inicio	37 ± 23	20 161	40	
PaCO2 1 hora-VNI	38 ± 13	25 131	37	<0,001
FR inicio	32 ± 4	10 45	32	
FR 1 hora-VNI	29 ± 5	16 52	29	<0,001
CO3H- inicio	25 ± 4	15 40	25	
CO3H- 1 hora-VNI	25 ± 5	16 39	24	0,030
PaO2/FiO2 inicio	171 ± 24	99 269	175	
PaO2/FiO2 1 hora-VNI	187 ± 31	90 278	188	<0,001

(DE: desviación estándar, rango y mediana. TAm: presión arterial media, FC: frecuencia

cardiaca, FR: frecuencia respiratoria, VNI: ventilación no invasiva)

Las modificaciones, a la hora de iniciada la terapia ventilatoria, en los valores de todos los parámetros analizados se producen de forma significativa con la aplicación de VNI.

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

La función neurológica de nuestros pacientes, medida mediante la ECG, muestra una puntuación media al inicio de la VNI de  $14,8 \pm 0,8$  puntos, rango entre 3 y 15, mediana de 15, primer y tercer cuartil, ambos, 15 puntos. A la hora de la terapia ventilatoria la puntuación media de ECG era de  $14,9 \pm 0,7$ , rango entre 3 y 15, y mediana de 15, primer y tercer cuartil ambos 15 puntos. La comparación entre el valor de la ECG entre el inicio y la hora de terapia con VNI no muestra diferencias ( $p = 0,339$ ). Al inicio de la VNI únicamente 12 pacientes (2,8%) presentaban alteración de la consciencia según la ECG. Dos pacientes presentaban 14 puntos, tres pacientes presentaban 13 puntos, uno presentaba 12 puntos, tres pacientes presentaba 11 puntos, y hubo un paciente con 9, 8 y 3 puntos respectivamente.

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

Las complicaciones relacionadas con la aplicación de la VNI fueron frecuentes. Ciento treinta pacientes (30,8%) presentaron al menos una complicación. Ochenta y cuatro (19,9%) presentaron una complicación, 32 (7,8%) presentaron dos, 9 (2,1%) presentaron tres y 5 (1,2%) presentaron cuatro complicaciones.

Los tipos de complicación y los porcentajes de presentación de las mismas están representados en la tabla 9. Las más importantes por su frecuencia fueron el desarrollo de lesiones cutáneas en la zona de aplicación de la mascarilla que se objetivó en 106 pacientes (25,1%), de las cuales 8 eran con necrosis cutánea. La segunda complicación más frecuente fue la claustrofobia en 45 casos (10,7%), seguida de la irritación ocular en 31 (7,3%). Entre las más importantes destacan la distensión gástrica en 11 casos (2,6%), 8 casos de infección pulmonar y 3 casos (0,8%) de neumotórax. No hubo casos de vómitos ni de broncoaspiración. Tampoco se produjo ninguna parada cardiaca en el momento de la intubación ante fracaso de la VNI.

De los pacientes que presentaron claustrofobia, 6 (13,3%) de ellos recibieron medicación analgésica o sedante intravenosa.

Tabla 9. Complicaciones relacionadas con la VNI

Complicaciones	n	%
Lesión nasofrontal	106	25,1
Claustrofobia	45	10,7
Irritación ocular	31	7,3
Distensión gástrica	11	2,6
Infección pulmonar	8	1,9
Intolerancia total	4	0,9
Neumotórax	2	0,5

El número de complicaciones por paciente fue de  $0,5 \pm 0,8$ , con un rango entre 0 y 4; mediana de 0 y primer y tercer cuartil de 0 a 1 respectivamente.

La aparición de complicaciones está claramente relacionada con la duración de la VNI. En los pacientes que presentan al menos una complicación, el promedio de duración del soporte ventilatorio fue de  $59 \pm 40$  horas, y en los pacientes sin complicaciones  $25 \pm 15$  horas ( $p < 0,001$ )

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

##### **IV.1.11.1. Éxito de la VNI y necesidad de intubación endotraqueal tras insuficiencia respiratoria postextubación.**

El éxito de la VNI se consiguió en 304 pacientes (72%) y fracasó en 118 (28%). El intervalo de confianza al 95% para el éxito de la VNI fue entre 68 y 76%. De los pacientes que fracasa el soporte no invasivo, 94 casos fueron intubados y 24 murieron sin intubar al presentar orden de no intubación. En los pacientes intubados, la persistencia o empeoramiento de la insuficiencia respiratoria aguda postextubación fue la causa más frecuente de intubación, siendo el motivo fundamental en 90 pacientes (95,7%) seguida de shock refractario a tratamiento en dos pacientes (2,1%), un paciente presentó parada cardíaca durante la VNI (0,2%) y finalmente otro por necesidad de intervención quirúrgica (0,2%).

La duración media de la ventilación mecánica invasiva en los que fracasó la técnica ventilatoria, fue de  $19,6 \pm 21,1$  días, con un rango entre 1 y 90, mediana de 12 días y primer y tercer cuartil de 5 y 22 días respectivamente.

El promedio de días entre inicio de VNI e intubación fue de  $2 \pm 1,6$  días, rango entre 1 y 8, mediana de 1 día y primer y tercer cuartil de 1 y 3 días respectivamente.

#### **IV.1.11.2. Desarrollo y evolución del síndrome de disfunción orgánica múltiple.**

El síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM), evaluado mediante el índice SOFA, fue frecuente en los pacientes. Dicho índice fue mayor durante el periodo de ventilación mecánica invasiva (en el caso de que los pacientes fueran intubados) que en el de terapia no invasiva. El índice SOFA máximo desarrollado durante toda la estancia fue de  $6,8 \pm 4,3$  con un rango entre 2 y 20, mediana de 6 y primer y tercer cuartil de 3 y 10 puntos respectivamente. Durante el periodo de VNI, el índice SOFA fue de  $4,4 \pm 3$ , con un rango entre 2 y 20, mediana de 3 y primer y tercer cuartil de 3 y 4 puntos respectivamente.

El número de órganos afectados, durante toda la estancia así como durante la VNI, junto con la gradación de la afectación orgánica vienen representados en la tabla 11.

Tabla 11. Número de órganos y gradación de SDOM durante la evolución

	Periodo VNI		Toda la estancia	
	n	%	n	%
<b>Nº Órganos</b>				
1	277	65,6	168	39,8
2	77	18,2	79	16,6
3	33	7,8	65	15,4
4	21	5	59	14
5	10	2,4	48	11,4
6	4	0,9	12	2,8
<b>Respiratorio</b>				
2	23	5,5	30	7,1
3	373	88,4	317	75,1
4	26	6,2	75	17,8
<b>Hemodinámico</b>				
0	322	76,3	202	47,9
1	28	6,6	31	7,3
2	28	6,6	30	7,1
3	13	3,1	39	9,2
4	31	7,4	120	28,4
<b>Renal</b>				
0	367	87	288	68,2
1	21	5	40	9,5
2	14	3,3	49	11,6
3	10	2,4	22	5,2
4	10	2,4	23	5,5
<b>Hepático</b>				
0	406	96,2	373	88,4
1	9	2,1	23	5,5
2	1	0,2	14	3,3
3	5	1,2	10	2,4
4	1	0,2	2	0,5
<b>Hematológico</b>				
0	369	87,4	296	70,1
1	30	7,1	56	13,3
2	18	4,3	49	11,6
3	4	0,9	19	4,5
4	1	0,2	2	0,5
<b>Neurológico</b>				
0	380	90	322	76,3
1	7	1,7	11	2,6
2	11	2,6	26	6,2
3	7	1,7	25	5,9
4	17	4	38	9

(VNI= ventilación no invasiva)

Los pacientes que al inicio cumplían criterios de shock eran 10 (2,4%).

#### **IV.1.11.3. Necesidad de reingreso en UCI y fracaso respiratorio tardío**

Catorce pacientes (3,3%) presentaron reingreso en UCI, de ellos 9 (2,1%) fue debido a fracaso respiratorio tardío.

#### **IV.1.11.4. Supervivencia de los pacientes y estancia hospitalaria.**

La evolución en la UCI muestra 366 pacientes dados de alta vivos (86,7%) y 50 fallecidos (13,3 %). El intervalo de confianza al 95% para la supervivencia en UCI varía entre 83 y 90%. La duración de la estancia en UCI fue de  $17,9 \pm 18,5$  días con un rango entre 3 y 140, mediana de 13 días y primer y tercer cuartil de 7 y 22 días respectivamente..

Al alta hospitalaria, 347 pacientes fueron dados de alta vivos (81%) y 80 fallecidos (19%). El intervalo de confianza al 95% para la supervivencia en UCI varía entre 77 y 85%. La estancia hospitalaria fue de  $32,9 \pm 27,6$  días con un rango entre 1 y 202, mediana de 26 días y primer y tercer cuartil de 16 y 39 días respectivamente.



## **IV.2. ANÁLISIS DE LOS PACIENTES CON INSUFICIENCIA RESPIRATORIA POSTEXTUBACIÓN**

### **IV.2.1. Predictores de éxito de la VNI. Análisis univariante.**

#### **IV.2.1.1. Fecha de ingreso.**

La relación entre la fecha de ingreso, mes y año, y el resultado de la terapia ventilatoria en los pacientes con insuficiencia respiratoria postextubación vienen representadas en las tablas 12 y 13.

No existe una relación estadísticamente significativa entre el año de ingreso y el éxito de la VNI ( $p = 0,351$ ), aunque si una amplia variabilidad. El porcentaje más elevado de éxito se produce en el año 2000 y 2004 (87,5% y 86,4% respectivamente) y los más bajos durante los dos primeros años de estudio y en el año 2002 (61,9%).

Tabla 12. Relación entre año de ingreso y el resultado de la VNI en pacientes con IRA postextubación

Año	Éxito (n:304)		Fracaso (n:118)		p
	n	%	n	%	
					<b>0,313</b>
1996	0	0	1	100	
1997	3	30	7	70	
1998	9	75	3	25	
1999	14	77,8	4	22,2	
2000	14	87,5	2	12,5	
2001	18	72	7	28	
2002	13	61,9	8	38,1	
2003	26	83,9	5	16,1	
2004	19	86,4	3	13,6	
2005	15	78,9	4	21,1	
2006	20	80	5	20	
2007	20	74,1	7	25,9	
2008	22	81,5	5	18,5	
2009	17	68	8	32	
2010	16	64	9	36	
2011	27	77,1	8	22,9	
2012	13	50	13	50	
2013	15	60	10	40	
2014	23	71,9	9	28,1	

En relación con el mes de ingreso, aunque existe una amplia variabilidad en el éxito de la VNI, tampoco muestra diferencias significativas ( $p = 0,950$ ). El mayor número de éxitos se encuentra durante los meses de junio (80,8%) y febrero (78,4%) y los más bajos durante los meses de agosto (64%) y marzo (64,1%).

Tabla 13. Relación entre mes de ingreso y el resultado de la VNI

Mes	Éxito (n:304)		Fracaso (n:118)		p
	n	%	n	%	
					<b>0,950</b>
Enero	35	72,9	13	27,1	
Febrero	29	78,4	8	21,8	
Marzo	25	64,1	14	35,9	
Abril	22	66,7	11	33,3	
Mayo	27	71,1	11	28,9	
Junio	21	80,8	5	19,2	
Julio	28	75,7	9	24,3	
Agosto	16	64	9	36	
Septiembre	22	71	9	29	
Octubre	29	74,4	10	25,6	
Noviembre	28	75,7	9	24,3	
Diciembre	22	68,8	10	31,3	

(% sobre filas)

#### IV.2.1.2. Causas que motivó la necesidad de VM inicial y resultado de la VNI

Existe una relación entre la etiología del cuadro que motiva la necesidad de intubación y VM inicial y el éxito de la VNI (tabla 14). Existe una amplia variabilidad en los resultados, con un mayor número de fracasos en los pacientes que inicialmente precisaron soporte invasivo por parada cardíaca, miastenia y por asma. Los pacientes con menor tasa de fracaso fueron los que se intubaron por pancreatitis, trauma torácico y postoperatorio de cirugía ortopédica. .

Tabla 14. Relación entre la causa inicial que motiva la necesidad de VM y el resultado de la VNI

	<b>Éxito (n:304)</b>		<b>Fracaso (n:118)</b>		<b>p</b>
	n	%	n	%	
<b>Etiología</b>					<b>0,108</b>
Postoperatorio abdomen	98	69,5	43	30,5	
EAPc	51	83,6	10	16,4	
Neumonía	26	66,7	13	33,3	
Sepsis severa/Shock séptico	25	65,8	13	34,2	
EPOC	20	83,3	4	36,1	
Trauma Torácico	12	85,7	2	14,3	
PCR	7	58,3	5	41,7	
ACV	10	76,9	3	23,1	
Intoxicación	7	58,3	5	41,7	
Pancreatitis	9	100	0		
Miastenia	4	57,1	3	42,9	
Postoperatorio cirugía ortopédica	9	90	1	10	
Asma	3	50	3	50	
Otras	23	63,9	13	36,1	
<b>Tipos de IRA</b>					<b>0,739</b>
De Novo	244	72,4	93	27,6	
IRCA	60	70,6	25	29,4	

(% sobre filas. EAPc: edema agudo de pulmón cardiogénico; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; PCR: parada cardiorespiratoria; ACV: accidente cerebrovascular; IRA: insuficiencia respiratoria aguda, IRCA: Insuficiencia respiratoria agudizada)

En relación con el tipo de IRA, los porcentajes en el éxito de la técnica prácticamente es similar en ambos grupos de pacientes. .

De igual forma, no se encuentra una relación, en el subgrupo de pacientes con IRCA, entre la etiología de la misma y el resultado de la VNI (tabla 15), aunque claramente los pacientes con mayor probabilidad de éxito de la VNI son los EPOC (74,4%).

Tabla 15. Relación entre la etiología de la IRC y resultado de la VNI

	Éxito (n:60)		Fracaso (n:25)		p
	n	%	n	%	
<b>Etiología</b>					<b>0,052</b>
EPOC	58	74,4	20	25,6	
ICC	1	33,3	2	66,7	
Restrictivos	0		2	100	
Otros obstructivos	1	50	1	50	

(% sobre filas. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IRC: insuficiencia

respiratoria crónica, ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva)

Tampoco existe relación entre la causa que motiva la necesidad de VM inicial, cuando se agrupan a los pacientes según el tipo de paciente (tabla 16).

Tabla 16. Relación entre la causa agrupada que motiva VM inicial y el resultado de la VNI

	Éxito (n:304)		Fracaso (n:118)		p
	n	%	n	%	
<b>Etiología agrupada</b>					<b>0,849</b>
Postoperatorio programado	25	69,4	11	30,6	
Postoperatorio urgente	101	70,6	43	29,4	
Medico	166	72,8	62	27,2	
Traumatológicos	12	80	3	20	

(% sobre filas)

Aunque los pacientes con un weaning simple, tenían un mayor porcentaje de éxitos que los que se definían como difícil o prolongado, estas diferencias no alcanzan significación estadística (tabla 17).

Tabla 17. Relación entre el tipo de weaning y el resultado de la VNI

	Éxito (n:304)		Fracaso (n:118)		p
	n	%	n	%	
Weaning simple	230	74,2	80	25,8	<b>0,115</b>
Weaning difícil	61	66,3	31	33,7	
Weaning prolongado	13	65	7	35	

(% sobre filas)

Tampoco existe relación entre tipo de vía aérea artificial y el éxito de la técnica (p = 0,482) . Así, de 387 pacientes con tubo orotraqueal, 277 (71,6%) resultaron exitosos frente a los 27 pacientes (77,1%) de 35, que presentaban traqueotomía percutánea y que presentaron éxito en el soporte no invasivo.

Aunque sin significación estadística, la presencia de estridor laríngeo en la postextubación presenta mayor numero de fracasos que cuando no se produce. Los pacientes que presentaron estridor laríngeo y éxito fueron 25 (59,5%) frente a los 279 (73,4%) que no lo presentaron y fueron tratados de forma satisfactoria con la VNI (p = 0,057). De igual forma, los pacientes con extubación no programada durante el destete, tienen menor probabilidad de éxito (15 casos, 68,2%) frente a los que se extubaron de forma programada (289 casos, 72,3%), aunque sin alcanzar significación estadística (p = 0,679). De los 5 casos de extubación no programada sin haber iniciado

el weaning, el fracaso de la VNI se produjo en 3 casos (60%), y en 4 de los 17 casos en los que la extubación fue durante el weaning (23,5%) [p = 0,274]

Finalmente tampoco se encontró relación entre los días previos de VM antes de la extubación y el resultado de la VNI. En los pacientes con éxito la duración de la VM invasiva previa fue de  $7,5 \pm 10,2$  días y en los que fracasó  $6,3 \pm 5,3$  días (p = 0,118). El momento de la presentación de la insuficiencia respiratoria tampoco se relaciona, en el grupo de éxito de la VNI la presentación se produce  $10 \pm 6,7$  horas de la extubación y en el grupo de fracaso  $10,3 \pm 9$  (p = 0,747).

#### **IV.2.1.3. Género, edad , IMC y nivel de gravedad**

En los pacientes con IRA postextubación, el género masculino presentaba una porcentaje de éxito de VNI mayor que el femenino, pero sin significación estadística (75% y 68,1% respectivamente; p = 0,119).

Tampoco la edad se relaciona con el éxito o fracaso de la VNI, así, los pacientes con éxito presentaban una edad de  $67,1 \pm 16$  años y los que fracasaba la VNI  $68,7 \pm 15,8$  años (p = 0,358). El IMC tampoco difirió entre los pacientes con éxito y fracaso de la VNI,  $28,8 \pm 4,9$  y  $28,9 \pm 4,7$  respectivamente (p = 0,884).

Los niveles de gravedad medidos tanto por APACHE II como SAPS II son ligeramente superiores en los pacientes con fracaso de la VNI, sin alcanzar la significación estadística en el caso del APACHE II,  $23,3 \pm 8,2$  en los que la VNI es exitosa y  $24,3 \pm 7,8$  en los que fracasa (p = 0,234). En el caso del índice SAPS II en pacientes con éxito y fracaso, la puntuación fue de  $49,6 \pm 16,7$  y  $53,3 \pm 14,8$ , respectivamente (p = 0,034).

#### **IV.2.1.4. Antecedentes y comorbilidad**

Entre los antecedentes y comorbilidades analizadas, únicamente dos variables mostraban relación significativa con el resultado de la técnica ventilatoria, la presencia

de inmunosupresión, y de orden de no intubación. De los pacientes con éxito en la VNI, 32 (10,5%) presentaban inmunosupresión al ingreso en UCI mientras que de los fracasos, 4 (3,4%) la presentaban ( $p = 0,019$ ). La presencia de orden de no intubación realizada al inicio de la VNI también se relacionó con el fracaso, 36 pacientes (11,8%) de los éxitos presentaban esta directriz mientras que 24 (20,3%) pacientes con fracaso también la presentaban ( $p = 0,025$ ). El resto de antecedentes o comorbilidades analizadas no se relacionaron con el éxito o fracaso de la técnica (tabla 18). Así mismo, el índice de Charlson no variaba en los dos grupos de pacientes (en ambos grupos mediana 1, primer y tercer cuartil de 0 y 2 respectivamente;  $p = 0,527$ ).

Tabla 18. Relación entre antecedentes y comorbilidades con el resultado de la VNI

	Éxito (n:304)		Fracaso (n:118)		p
	n	%	n	%	
Inmunosupresión	32	10,5	4	3,4	<b>0,019</b>
EPOC	58	19,1	20	16,9	<b>0,613</b>
Diabetes	92	30,3	44	37,3	<b>0,166</b>
Cáncer	23	7,6	4	3,4	<b>0,116</b>
SIDA	0		1	100	<b>0,280</b>
Tabaquismo	76	25	25	21,2	<b>0,410</b>
MD	7	2,3	0		<b>0,198</b>
TO2 inadecuada	3	5	1	4	<b>1</b>
ONI	36	11,8	24	20,3	<b>0,025</b>

(% sobre columnas. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; MD: medicación

depresora central; TO2: Oxigenoterapia; ONI: Orden de no intubación)



#### **IV.2.1.5. Procedencia de los pacientes**

La procedencia de los pacientes con IRA postextubación, antes de ingresar en la UCI, no se relaciona con el éxito de la terapia ventilatoria. Del total de éxitos de la VNI, 148 (48,7%) pacientes proceden de urgencias y 156 (51,3%) de planta de hospitalización, mientras que de los que fracasan, de urgencias proceden 57 (48,3%) y de planta de hospitalización 61 (51,7%) [p = 0,944]. Entre los que procedían de planta, la estancia previa era menor en los pacientes con éxito de VNI ( $6,9 \pm 9,9$  días, mediana 2,5 días, primer y tercer cuartil de 1 y 8 días, respectivamente) que en los que fracasaba la técnica ( $10,2 \pm 22,3$  días, mediana 4 días, primer y tercer cuartil 1 y 11 días, respectivamente) [p = 0,289].

#### **IV.2.1.6. Ventiladores, parámetros ventilatorios y duración de la VNI.**

El tipo de ventilador no se relacionó de forma significativa con el resultado de la VNI (tabla 26). Los pacientes que recibieron el ventilador VISION y presentaron éxito de la VNI fueron 276 (72,8%) y entre los que recibieron el modelo BiPAP ST-D, 28 (66,7%). Hubo un solo paciente que recibió terapia no invasiva con el respirador CARINA, sin resultado exitoso. Aunque los parámetros utilizados al inicio de la terapia ventilatoria fueron similares en los dos grupos de pacientes, los valores máximos tanto de IPAP, EPAP y FiO<sub>2</sub> fueron significativamente más elevados en los pacientes con fracaso de la VNI. De forma similar, la duración de la VNI, tanto en días como en horas, difirió entre los pacientes con éxito y fracaso de la VNI aunque no alcanzó la significación estadística (tabla 19).

Tabla 19. Relación entre el tipo de ventilador, parámetros ventilatorios y duración de la terapia ventilatoria con el resultado de la VNI.

	Éxito (n:304)		Fracaso (n:118)		p
	n	%	n	%	
Tipo Ventilador					<b>0,193</b>
VISION	276	72,8	103	27,2	
BiPAP ST-D	28	66,7	14	33,3	
CARINA	0		1	100	
IPAP inicio	14,4 ± 1,1		14,3 ± 1,1		<b>0,536</b>
EPAP inicio	6,5 ± 0,7		6,6 ± 0,8		<b>0,575</b>
FiO2 inicial	51,1 ± 8,8		51,9 ± 8,8		<b>0,424</b>
IPAP máxima	15,8 ± 2,1		18,4 ± 2,9		<b>&lt;0,001</b>
EPAP máxima	7, ± 0,8		8,4 ± 1,4		<b>&lt;0,001</b>
FiO2 máxima	52,6 ± 9,8		71,3 ± 19		<b>&lt;0,001</b>
Horas VNI	33,9 ± 26,8		38,4 ± 37		<b>0,233</b>
Días VNI	2,3 ± 2,1		2,5 ± 2,1		<b>0,389</b>

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

#### IV.2.1.7. Parámetros neurológicos, hemodinámicos, respiratorios y gasométricos al inicio y a la hora de aplicación de VNI.

Los pacientes que presentaron insuficiencia respiratoria postextubación en los que la técnica ventilatoria era exitosa mostraban unos valores, al inicio de la terapia, de los parámetros neurológicos, hemodinámicos, respiratorios y gasométrico bastante similares a los pacientes en los que fracasaba la VNI, excepto en la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> y la frecuencia cardiaca (tabla 20). La comparación de cada una de las variables, en el grupo de éxito de VNI, entre el inicio y la hora de terapia ventilatoria mostraba claramente diferencias significativas en todos los parámetros de la gasometría arterial menos en el nivel del bicarbonato sérico.

Tabla 20. Relación de parámetros neurológicos, hemodinámicos, respiratorios y el resultado de la VNI y entre el inicio y la hora de terapia ventilatoria

	Éxito (n:304)		Fracaso (n:118)		p
	n	%	n	%	
Pacientes con complicaciones	75	24,7	55	46,6	<b>&lt;0,001</b>
Lesión nasofrontal	62	20,4	44	37,3	<b>&lt;0,001</b>
Necrosis cutánea	4	6,5	4	9,1	<b>0,716</b>
Irritación ocular	16	5,3	15	12,7	<b>0,008</b>
Distensión gástrica	7	2,3	4	3,4	<b>0,510</b>
Neumotórax	1	0,3	1	0,8	<b>0,482</b>

Infección pulmonar	1	0,3	7	5,9	<b>0,001</b>
Claustrofobia / Intolerancia	30	9,9	15	12,7	<b>0,396</b>
Intolerancia total	2	0,7	2	1,7	<b>0,312</b>
Numero, Mediana (1Q,3Q)		0, (0,0)		0 (0,1)	<b>&lt;0,001</b>

(% sobre columnas)

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

#### IV.2.1.8. Complicaciones relacionadas con la VNI

Las complicaciones relacionadas con la VNI son más frecuentes, de forma significativa, en los pacientes en los que la VNI fracasa (tabla 29). Así, 75 (24,7%) de los pacientes con éxito de VNI las presentan y 55 (46,6%) de los que fracasan ( $p < 0,001$ ). Tanto de forma cuantitativa, mediana de complicaciones por paciente (tabla 21), como de forma cualitativa (figura 5), el número de complicaciones por pacientes se relaciona con el fracaso de la VNI.

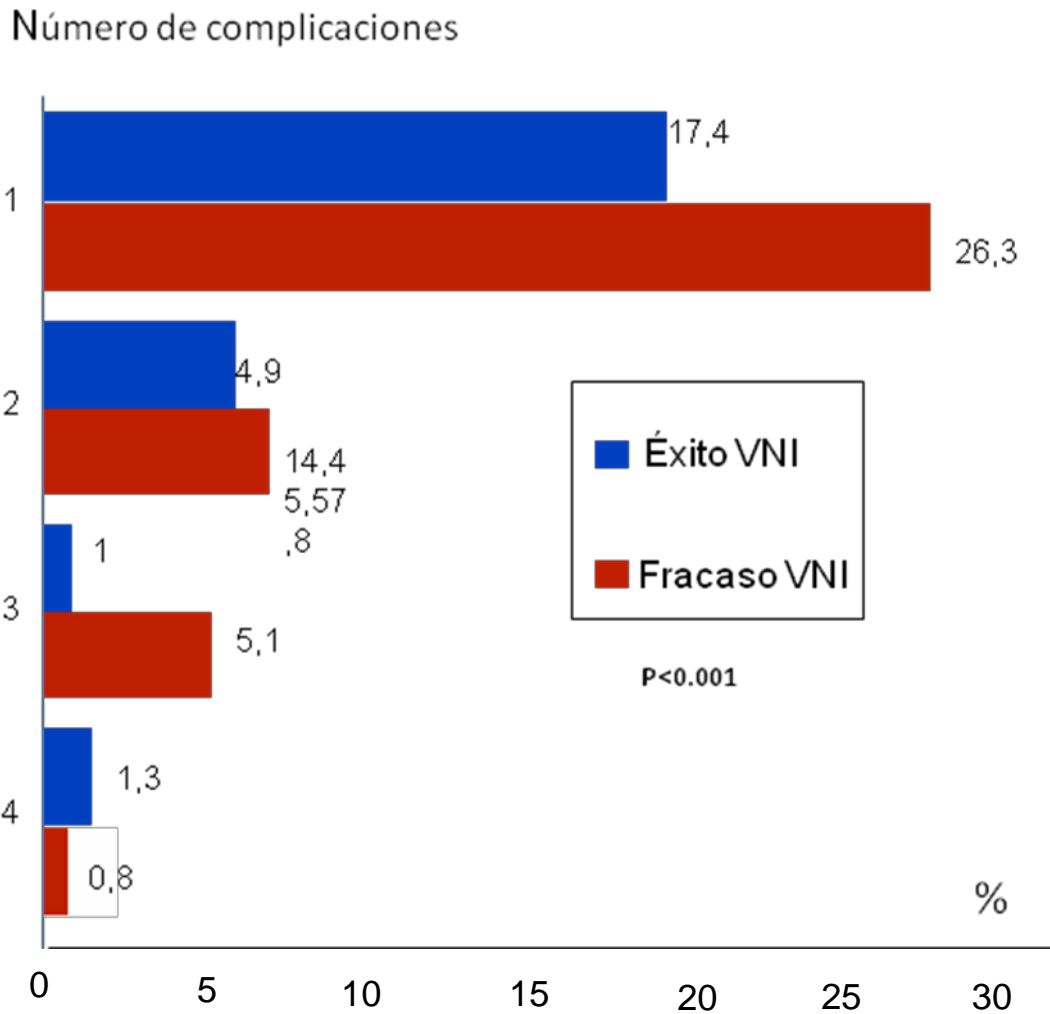
Aunque todas las complicaciones de forma individualizada son más frecuentes en los pacientes con fracaso de la VNI, únicamente la sobreinfección ( $p = 0,001$ ), la lesión nasofrontal ( $p < 0,001$ ) y la irritación ocular ( $p = 0,008$ ) alcanzan la significación estadística..

Tabla 21. Relación entre las complicaciones relacionadas con VNI y el resultado de la VNI

	Éxito (n:304)		Fracaso (n:118)		p
	n	%	n	%	
Pacientes con complicaciones	75	24,7	55	46,6	<b>&lt;0,001</b>
Lesión nasofrontal	62	20,4	44	37,3	<b>&lt;0,001</b>
Necrosis cutánea	4	6,5	4	9,1	<b>0,716</b>
Irritación ocular	16	5,3	15	12,7	<b>0,008</b>
Distensión gástrica	7	2,3	4	3,4	<b>0,510</b>
Neumotórax	1	0,3	1	0,8	<b>0,482</b>
Infección pulmonar	1	0,3	7	5,9	<b>0,001</b>
Claustrofobia / Intolerancia	30	9,9	15	12,7	<b>0,396</b>
Intolerancia total	2	0,7	2	1,7	<b>0,312</b>
Numero, Mediana (1Q,3Q)		0, (0,0)		0 (0,1)	<b>&lt;0,001</b>

(% sobre columnas)

Figura 5. Relación entre el número de complicaciones relacionadas con la VNI y el resultado de la VNI en pacientes con insuficiencia respiratoria postextubación



(VNI: ventilación no invasiva; %: porcentaje)

#### IV.2.1.9. Síndrome de disfunción orgánica múltiple

El síndrome de disfunción orgánica fue mayor en los pacientes en los que fracasa la VNI. Durante la VNI, el índice SOFA máximo que desarrollan los pacientes que fracasa la VNI fue de  $6,2 \pm 4,2$  frente a  $3,7 \pm 1,9$  en los que la VNI es un éxito ( $p < 0,001$ ). La

distribución de los pacientes en los grupos de estudio según el número de órganos afectados está representada en la tabla 22.

Tabla 22. Relación entre el síndrome disfunción orgánica múltiple y el resultado de la VNI

	Éxito (n:304)		Fracaso (n:118)		p
	n	%	n	%	
<b>Número de órganos</b>					<b>&lt; 0,001</b>
1	231	83,4	46	16,6	
2	42	54,5	35	45,5	
3	18	54,5	15	45,5	
4	8	38,1	13	61,9	
5	5	50	5	50	
6	0		4	100	
SOFA máximo durante VNI		3,7 ± 1,9		6,2 ± 4,2	<b>&lt;0,001</b>

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

Dentro de la afectación orgánica, la presencia de shock en el momento de inicio de la VNI se relaciona claramente con el desenlace. Entre los pacientes con éxito de la VNI, 4 (1,3%) presentan shock, mientras que de los que fracasan lo presentan 6 (5,1%) [p = 0,032].

**IV.2.2. Predictores de éxito de la VNI. Análisis multivariante.**

Los predictores de éxito de la VNI en los pacientes con insuficiencia respiratoria postextubación están representados en la tabla 23. Los factores que se relacionan de forma negativa con el éxito son la presencia de un mayor nivel de gravedad del paciente al ingreso, medido por el índice SAPS II, y por el índice SOFA de disfunción multiorgánica desarrollado durante el periodo de VNI, así mismo la frecuencia respiratoria a la hora de iniciada la VNI se relaciona con fracaso. Sin embargo, la mejoría del índice de oxigenación, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, a la hora de iniciada la terapia ventilatoria se relaciona con un menor porcentaje de fracaso.

Tabla 23. Factores predictores de éxito de VNI en pacientes con insuficiencia respiratoria postextubación

Variable	Beta	OR	IC-95%	p
Inmunodepresión	-1,146	0,318	0,102 0,992	<b>0,048</b>
SOFA máximo VNI	-0,270	0,763	0,693 0,840	<b>&lt;0,001</b>
FR 1 hora-VNI	-0,021	0,979	0,961 0,998	<b>0,033</b>
PO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> 1 hora-VNI	0,023	1,032	1,021 1,043	<b>&lt;0,001</b>

Test HomerLemeshow p = 0,751 ABC = 0,866 (IC-95% = 0,801-0,908)

(OR: odds ratio; IC-95%: intervalo de confianza al 95%, SAPS II: Simplified Acute Physiology Score;

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; FR: frecuencia respiratoria, PO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>: Relación

entre Presión arterial de Oxígeno y Fracción Inspirada de Oxígeno)

**IV.2.3. Estancia hospitalaria y mortalidad según el resultado de la VNI**



La duración de la estancia en UCI difirió de forma significativa entre los pacientes con éxito de la VNI y los que fracasaron, siendo la estancia media de  $14,3 \pm 14,9$  días y  $27,1 \pm 23,1$  días, respectivamente ( $p < 0,001$ ). De igual manera, la estancia hospitalaria fue menor en los pacientes con éxito,  $30,6 \pm 22,9$  frente a  $38,7 \pm 36,6$  días ( $p = 0,026$ ).

La evolución hospitalaria en los pacientes con éxito de la VNI muestra 22 pacientes que mueren (7,2%) mientras que entre los que fracasa, mueren 58 (49,2%) [ $p < 0,001$ ]. El intervalo de confianza al 95% de la mortalidad en los pacientes que fracasa la VNI es de 39,7 a 58,6%.

La mortalidad predicha por el sistema SAPS II muestra una probabilidad de muerte hospitalaria en el grupo de pacientes con éxito de la VNI del 55,9% y en los que fracasa del 71,8%. La tasa de mortalidad estandarizada sería 0,16 y 0,93, respectivamente.

### **IV.3.ANALISIS DE LA MORTALIDAD HOSPITALARIA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RESPIRATORIA POSTEXTUBACIÓN**

#### **IV.3.1. Predictores de mortalidad hospitalaria. Análisis univariante.**

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

La relación entre la fecha de ingreso, mes y año, y la evolución hospitalaria vienen representadas en las tablas 24 y 25. No existe una relación significativa entre el año de ingreso y la mortalidad hospitalaria ( $p = 0,193$ ), aunque si una amplia variabilidad. Los años con mayor porcentaje de muertes hospitalarias con los primeros años del estudio, 1996 y 1997, seguido de 2001 y 2006 donde el 32% de los pacienets fallecieron en el hospital. Los años con menor mortalidad fueron el 2004 (4,5%) y el 2000 (6,3%).

Tabla 24. Relación entre año de ingreso y la evolución hospitalaria

Año	Vivos (n:342)		Fallecidos (n:80)		p
	n	%	n	%	
					<b>0,193</b>
1996	0		1	100	
1997	4	40	6	60	
1998	11	91,7	1	8,3	
1999	13	72,3	5	27,8	
2000	15	93,8	1	6,3	
2001	17	68	8	32	
2002	16	76,2	5	23,8	
2003	27	87,1	4	12,1	
2004	21	95,5	1	4,5	
2005	17	89,5	2	10,5	
2006	17	68	8	32	
2007	24	88,9	3	11,1	
2008	24	88,9	3	11,1	
2009	19	76	6	24	
2010	20	80	5	20	
2011	30	85,7	5	14,3	
2012	19	73,1	8	26,9	
2013	21	84	4	16	
2014	27	84,4	5	15,6	

(% sobre filas)

En relación con el mes de ingreso tampoco muestra diferencias significativas ( $p = 0,362$ ). Los meses con mayor mortalidad fueron agosto (36%) y septiembre (22,6%) y las más bajas durante los meses de enero (12,5%) y mayo (13,2%).

Tabla 25. Relación entre mes de ingreso y la evolución hospitalaria en pacientes en insuficiencia respiratoria postextubación.

Mes	Vivos (n:342)		Fallecidos (n:80)		p
	n	%	n	%	
Enero	42	87,5	6	12,5	<b>0,362</b>
Febrero	31	83,8	6	16,2	
Marzo	30	76,9	9	23,1	
Abril	27	81,8	6	18,2	
Mayo	33	86,8	5	13,2	
Junio	20	76,9	6	23,1	
Julio	31	83,8	6	16,2	
Agosto	16	64	9	36	
Septiembre	24	77,4	7	22,6	
Octubre	32	82,1	7	17,9	
Noviembre	30	81,1	7	18,9	
Diciembre	26	81,3	6	18,8	

(% sobre filas)

#### **IV.3.1.2. Causas que motivaron la necesidad de VM inicial**

En el grupo de pacientes con insuficiencia respiratoria aguda postextubación existe una relación significativa entre la etiología del cuadro que motiva la intubación endotraqueal inicial y la mortalidad hospitalaria (tabla 34). De las etiologías analizadas, el asma, la miastenia gravis y los pacientes intervenidos de abdomen presentan porcentajes de mortalidad más elevados que el resto de las patologías. Tampoco encontramos relación entre la supervivencia hospitalaria con el tipo de IRA (tabla 26).

Tabla 26. Relación entre la etiología de la IRA postextubación y la evolución hospitalaria

	Vivos (n:342)		Fallecidos (n:80)		p
	n	%	n	%	
<b>Etiología</b>					<b>0,016</b>
Postoperatorio abdomen	102	72,3	39	27,7	
EAPc	50	82	11	18	
Neumonía	35	89,7	4	10,3	
Sepsis severa/Shock séptico	35	92,1	3	7,9	
EPOC	20	83,3	4	16,7	
Traumatismo Torax	14	100	0		
PCR	9	75	3	25	
ACV	10	76,9	3	23,1	
Intoxicación	11	91,7	1	8,3	
Pancreatitis	8	88,9	1	11,1	
Miastenia	4	57,1	3	42,9	
Postoperatorio cirugía ortopedia	10	100	0		
Asma	3	50	3	50	
Otra	31	86,1	5	13,9	
<b>Tipo de IRA</b>					<b>0,730</b>
De Novo	272	89,7	65	17,6	
IRCA	70	82,4	15	19,3	

(% sobre filas. SDRA: síndrome de distrés respiratorio del adulto; EAPc: edema agudo de pulmón cardiogénico; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IPCR: parada cardio-respiratoria, ACV: accidente cerebrovascular IRA: insuficiencia respiratoria aguda; IRCA: insuficiencia

respiratoria crónica agudizada)

De igual forma, no se encuentra una relación, en el subgrupo de pacientes con IRCA, entre la etiología de la misma y la supervivencia hospitalaria (tabla 27), aunque claramente los pacientes con mayor probabilidad de éxito de la VNI son los EPOC (74,4%).

Tabla 27. Relación entre la etiología de la IRC y resultado de la VNI

	Vivos (n:70)		Fallecidos (n:15)		p
	n	%	n	%	
<b>Etiología</b>					<b>0,488</b>
EPOC	65	83,3	13	16,7	
ICC	2	66,7	1	33,3	
Restrictivos	2	100	0		
Otros obstructivos	1	50	1	50	

% sobre filas. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IRC: insuficiencia

respiratoria crónica, ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva)

Existe una relación entre la causa que motiva la necesidad de VM inicial, cuando se agrupan a los pacientes según el tipo de paciente y la mortalidad (tabla 28). Los pacientes quirúrgicos presentan mayor mortalidad que los pacientes médicos y traumatológicos.

Tabla 28 .Relación entre la causa agrupada que motiva VM inicial y el resultado de la VNI

	Vivos (n:342)		Fallecidos (n:80)		p
	n	%	n	%	
<b>Etiología agrupada</b>					<b>0,002</b>
Postoperatorio programado	28	77,8	8	22,2	
Postoperatorio urgente	103	72	40	28	
Medico	196	86	32	14	
Traumatológicos	15	100	0		

(% sobre filas)

Aunque los pacientes con un weaning simple, tenían un mayor porcentaje de supervivencia que los que se definían como difícil o prolongado, estas diferencias no alcanzan significación estadística (tabla 29).

Tabla 29 .Relación entre el tipo de weaning y el resultado de la VNI

	Vivos (n:342)		Fallecidos (n:80)		p
	n	%	n	%	
Weaning simple	255	82,3	55	17,7	<b>0,183</b>
Weaning difícil	73	79,3	19	20,7	
Weaning prolongado	14	70	6	30	

(% sobre filas)



Tampoco existe relación entre tipo de vía aérea artificial y la evolución de los pacientes ( $p = 0,539$ ). Así, de 387 pacientes con tubo orotraqueal, 315 (81,4%) fueron dados de alta vivos del hospital frente a los 27 pacientes (7,1%) de 35, que presentaban traqueotomía percutánea y sobrevivieron.

Aunque sin significación estadística, la presencia de estridor laríngeo en la postextubación presenta menor número de fallecimientos que cuando no se produce. Los pacientes que presentaron estridor laríngeo y muerte fueron 5 (11,9%) frente a los 75 (19,7%) que no lo presentaron y fallecieron en el hospital ( $p = 0,219$ ). De igual forma, la extubación no programada durante el destete tampoco se relaciona con la mortalidad. De los 22 pacientes con extubación no programada 17 fueron dados de alta vivos (77,3%) y 5 fallecieron (22,7%) y entre los que se extubaron de forma programada, 325 (81,3%) y 75 (18,8%) respectivamente ( $p = 0,643$ ). En los pacientes con extubación no programada pero con inicio de destete del ventilador mecánico, se produjeron tres muertes (17,6%), mientras que de los 5 que aun no se había comenzado el destete se produjeron dos muertes (40%) [ $p = 0,548$ ].

Finalmente tampoco se encontró relación entre los días previos de VM antes de la extubación y el resultado de la VNI. En los pacientes dados de alta vivos, la duración de la VM invasiva previa fue de  $7,3 \pm 8,3$  días y en los que fallecieron  $6,9 \pm 12,1$  días ( $p = 0,808$ ). El momento de la presentación de la insuficiencia respiratoria tampoco se relaciona, en el grupo que sobreviven, la IRA se presenta en un promedio de  $10 \pm 6,8$  horas tras la extubación y en el grupo que fallecen  $11,6 \pm 9,5$  ( $p = 0,110$ ).

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

En los pacientes con insuficiencia respiratoria postextubación, el género no se relaciona con la mortalidad, así, 38 hombres (15,8%) y 42 mujeres (23,1%) fallecen en el hospital ( $p = 0,060$ ).

La edad sin embargo, sí se relaciona con la evolución hospitalaria. En los pacientes dados de alta vivos la edad media fue de  $65,7 \pm 16,5$  años y en los fallecidos de  $75,6 \pm 9,6$  años ( $p < 0,001$ ).

El IMC de los pacientes no se relaciona con la mortalidad, los pacientes que son dados de alta vivos del hospital presentan un IMC de  $28,7 \pm 4,7$  y los que fallecen  $29,7 \pm 5,1$  ( $p = 0,094$ ).

Los niveles de gravedad medidos tanto por APACHE II como SAPS II son más elevados en los pacientes que finalmente fallecen en el hospital. El nivel de APACHE II no alcanzan la significación estadística,  $23,2 \pm 8,2$  en los vivos y  $25,2 \pm 7,6$  en los fallecidos ( $p = 0,094$ ), mientras que si lo alcanza el nivel de SAPS II de  $49,4 \pm 16,3$  y  $56 \pm 14,7$ , respectivamente ( $p = 0,001$ )

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

Entre los antecedentes y comorbilidades analizadas, únicamente tres variables mostraban relación significativa con la evolución hospitalaria, el antecedente de tabaquismo activo, la orden de no intubación y la presencia de cáncer no curado. De los pacientes que mueren en el hospital, 10 (12,5%) eran fumadores activos, mientras que en los que son dados de alta vivos del hospital, 91 (26,6%) presentaban este antecedente ( $p = 0,008$ ). De los que murieron, 9 (11,3%) pacientes tenían cancer mientras que únicamente lo presentaba el 5,3% de los que sobreviven ( $p = 0,049$ ). De igual forma, la presencia de orden de no intubación se relacionaba con la mortalidad, 28 pacientes (8,2%) de los dados de alta vivos tenían orden de no intubación frente a 32 (40%) de los que mueren en el hospital ( $p < 0,001$ ).

El resto de antecedentes o comorbilidades analizadas no se relacionaron con la supervivencia hospitalaria (tabla 30).

Tabla 30. Antecedentes y comorbilidades y su relación con la evolución hospitalaria en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda postextubación

	Vivos (n:342)		Fallecidos (n:80)		P
	N	%	n	%	
Inmunosupresión	28	8,2	8	10	<b>0,601</b>
EPOC	65	19	13	16,3	<b>0,568</b>
Diabetes	107	31,3	29	36,3	<b>0,392</b>
Cáncer	18	5,3	9	11,3	<b>0,049</b>
SIDA	1	0,3	0		<b>1</b>
Tabaquismo	91	26,6	10	12,5	<b>0,008</b>
MD	6	1,8	1	1,3	<b>1</b>
TO2 inadecuada	3	4,3	1	6,7	<b>0,547</b>
ONI	285	8,2	32	40	<b>&lt;0,001</b>

(% sobre columnas. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; MD: medicación depresora central; TO2: Oxigenoterapia; ONI: Orden de no intubación)

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

La procedencia de los pacientes con insuficiencia respiratoria postextubación, antes de ingresar en la UCI, no se relaciona con la supervivencia hospitalaria. De los 205 pacientes que procedían de Urgencias, 169 (82,4%) son dados de alta vivos y 36 (17,6%) mueren en el hospital. De los 217 ingresados procedentes de planta de hospitalización, 173 sobreviven (79,7%) y 44 fallecen en el hospital (20,3%) [p = 0,477]. En los pacientes que procedían de planta, la estancia previa era menor en los

datos de alta vivos ( $6,6 \pm 9,7$  días) que en los fallecidos ( $12,2 \pm 25,1$ ), aunque sin alcanzar significación estadística ( $p = 0,168$ ).

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

El tipo de ventilador utilizado se relaciona de forma significativa con la supervivencia de los pacientes (tabla 36). De los pacientes que recibieron ventilador VISION, 314 (82,8%) son dados de alta vivos del hospital y 65 (17,2%) fallecen; de los que reciben el modelo BiPAP STD 285 (66,7%) viven y 14 (33,3%) fallecen. Un único paciente recibe tratamiento con el modelo Carina, falleciendo. Entre los parámetros ventilatorios utilizados de inicio no difirieron entre los que sobreviven y fallecen. Sin embargo, los niveles máximos de IPAP, EPAP y FiO<sub>2</sub> fueron más elevados en los pacientes que fallecieron en el hospital. Finalmente, la duración de la VNI, tanto en días como en horas, fue también mayor en los pacientes que fallecen en el hospital, alcanzando la significación estadística (tabla 31).

Tabla 31. Relación entre el tipo de ventilador, parámetros ventilatorios y duración de la VNI con la evolución hospitalaria en pacientes con insuficiencia respiratoria postextubación.

	Vivos (n:342)		Fallecidos (n:80)		p
	N	%	N	%	
<b>Tipo Ventilador</b>					
VISION	314	82,8	65	17,2	<b>0,005</b>
BiPAP ST-D	28	66,7	14	33,3	
Carina	0		1	100	
IPAP inicio	14,4 ± 1,2		14,2 ± 0,8		<b>0,078</b>
EPAP inicio	6,6 ± 0,7		6,6 ± 0,8		<b>0,935</b>
FIO2 inicio	51,1 ± 8,6		52,6 ± 9,7		<b>0,166</b>
IPAP máxima	16,2 ± 2,5		18 ± 2,4		<b>&lt;0,001</b>
EPAP máxima	7,2 ± 1		8,4 ± 1,6		<b>&lt;0,001</b>
FiO2 máxima	54,8 ± 12,4		70,6 ± 19,8		<b>&lt;0,001</b>
<b>Duración VNI</b>					
Días VNI	2,2 ± 2,1		2,9 ± 2,2		<b>0,005</b>
Horas VNI	32 ± 27,5		48,6 ± 36,8		<b>&lt; 0,001</b>

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

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

Los pacientes con insuficiencia respiratoria postextubación que son dados de alta vivos del hospital mostraban unos valores en los parámetros neurológicos, hemodinámicos, respiratorios y gasométricos al inicio de la VNI similares a los pacientes que finalmente morían en el hospital, excepto el pH, PaCO<sub>2</sub> y PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (tabla 37). Sin embargo, a la hora de la terapia, todos los parámetros de la gasometría arterial excepto el nivel del bicarbonato serico se modifican de forma significativa.

La comparación de cada una de las variables, tanto en el grupo de pacientes vivos y fallecidos en el hospital, entre el inicio y la hora de terapia ventilatoria mostraba diferencias significativas en todos los parámetros analizados excepto en la escala de coma de Glasgow y en el nivel de la PaCO<sub>2</sub> (tabla 32).

Tabla 32. Comparación de los parámetros neurológicos, hemodinámicos y respiratorios y la evolución hospitalaria, y entre el inicio y la hora de terapia ventilatoria en los pacientes en coma

	<b>Vivos (n:342)</b>	<b>Fallecidos (n:80)</b>	<b>p</b>
ECG ingreso	14,9 ± 0,9	14,9 ± 0,5	<b>0,543</b>
ECG 1 hora-VNI	14,9 ± 0,8 <b>p = 0,369</b>	14,9 ± 0,4 <b>p = 0,567</b>	<b>0,702</b>
FC ingreso	105 ± 16	106 ± 15	<b>0,550</b>
FC 1 hora-VNI	101 ± 18 <b>p &lt; 0,001</b>	99 ± 17 <b>p &lt; 0,001</b>	<b>0,391</b>
TAm ingreso	83 ± 13	82 ± 14	<b>0,510</b>
TAm 1 hora-VNI	80 ± 13 <b>p &lt; 0,001</b>	79 ± 13 <b>p = 0,026</b>	<b>0,430</b>
pH ingreso	7,39 ± 0,07	7,37 ± 0,07	<b>0,004</b>
pH 1 hora-VNI	7,38 ± 0,05 <b>p &lt; 0,001</b>	7,35 ± 0,06 <b>p = 0,009</b>	<b>&lt;0,001</b>
PaCO2 ingreso	36 ± 15	40 ± 13	<b>0,036</b>
PaCO2 1 hora-VNI	37 ± 14 <b>p = 0,111</b>	42 ± 14 <b>p = 0,113</b>	<b>0,002</b>
FR ingreso	32 ± 4	32 ± 4	<b>0,512</b>
FR 1 hora-VNI	29 ± 4 <b>p &lt; 0,001</b>	30 ± 5 <b>p = 0,002</b>	<b>0,050</b>
CO3H ingreso	25 ± 4	25 ± 4	<b>0,897</b>
CO3H 1 hora-VNI	24 ± 5 <b>p &lt; 0,001</b>	25 ± 5 <b>p = 0,121</b>	<b>0,436</b>
PaO2/FiO2 ingreso	172 ± 24	166 ± 26	<b>0,022</b>
PaO2/FiO2 1 hora-VNI	190 ± 28 <b>p &lt; 0,001</b>	174 ± 34 <b>p &lt; 0,010</b>	<b>&lt;0,001</b>

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

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

Las complicaciones relacionadas con la VNI son más frecuentes en los pacientes fallecidos en el hospital (tabla 33). De los que sobreviven, 90 (26,3%) las presentan y 40 (50%) de los que mueren ( $p < 0,001$ ). Las complicaciones más frecuentes se relacionan con la supervivencia de los pacientes (tabla 39). La presencia de lesión cutánea nasofrontal ( $p < 0,001$ ) y la irritación ocular ( $p = 0,004$ ) son más frecuentes en los pacientes fallecidos que en los vivos. De las complicaciones menos frecuentes, la infección pulmonar fue mas frecuente en los pacientes que mueren en el hospital, aunque sin alcanzar la significación estadística ( $p = 0,179$ ). De igual forma, el número de complicaciones por paciente, tanto de forma cuantitativa como cualitativa, muestra significación estadística con el estado del paciente al alta hospitalaria (tabla 39 y figura 6).

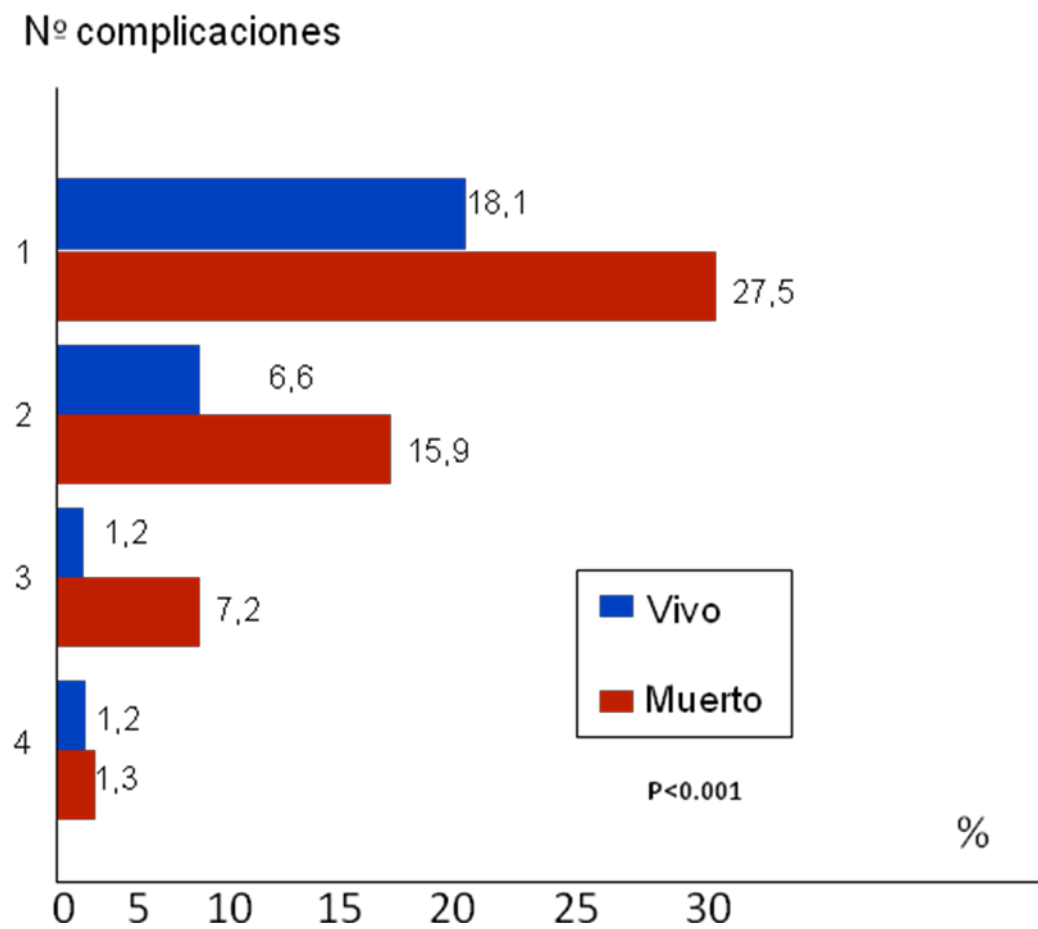
Tabla 33. Relación entre las complicaciones relacionadas con VNI y la evolución hospitalaria en pacientes con insuficiencia respiratoria

	Vivos (n:342)		Fallecidos (n:80)		P
	N	%	n	%	
Pacientes con complicaciones	90	26,3	40	50	<b>&lt;0,001</b>
Lesión nasofrontal	69	20,2	37	46,3	<b>&lt;0,001</b>
Necrosis cutánea	5	7,2	3	8,1	<b>1</b>
Irritación ocular	19	5,6	12	15	<b>0,004</b>
Distensión gástrica	7	2	4	5	<b>0,232</b>
Neumotórax	1	0,3	1	1,35	<b>0,344</b>
Infección pulmonar	5	1,5	3	3,8	<b>0,179</b>
Claustrofobia / Intolerancia	37	10,8	8	10	<b>0,831</b>
Intolerancia total	3	0,9	1	1,3	<b>0,570</b>
Número, Mediana (1Q,3Q)	0 (0,1)			0,5 (0,1)	<b>0,572</b>

(% sobre columnas; Q: cuartil)



Figura 6. Relación entre el número de complicaciones relacionadas con VNI y la evolución hospitalaria en pacientes con insuficiencia respiratoria postextubación



(Nº: número; %:porcentaje;

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

El síndrome de disfunción orgánica fue mayor en los pacientes que mueren en el hospital que en los que finalmente sobreviven. El índice SOFA máximo desarrollado en UCI en los fallecidos fue de  $10,5 \pm 4,9$  y  $6 \pm 3,7$  en los que sobreviven ( $p < 0,001$ ).

La distribución de los pacientes según la evolución hospitalaria y el número de órganos afectados, durante la estancia en UCI, están representados en la tabla 34.

Tabla 34. Relación entre el síndrome disfunción orgánica y la evolución hospitalaria en pacientes con insuficiencia respiratoria postextubación

	Vivos (n:342)		Fallecidos (n:80)		p
	n	%	n	%	
<b>Número de órganos</b>					<b>&lt; 0,001</b>
1	155	92,3	13	7,7	
2	69	85,7	10	14,3	
3	55	84,6	10	15,4	
4	38	64,4	21	35,6	
5	29	60,4	19	39,6	
6	5	41,7	7	58,3	
SOFA máximo durante VNI		3,7 ± 1,8		7,2 ± 4,7	<b>&lt;0,001</b>
SOFA máximo estancia UCI		6 ± 3,7		10,5 ± 4,9	<b>&lt;0,001</b>

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

#### IV.3.1.10. Reingreso en UCI y fracaso respiratorio tardío.

El reingreso en UCI de un paciente tras ser dado de alta a planta no se relaciona con la supervivencia. Entre los 14 pacientes que reingresan en UCI, 12 son dados de alta del hospital vivos (85,7%) y solo dos fallecen. Entre los 352 pacientes que no reingresan, el porcentaje de pacientes vivos al alta hospitalaria es del 93,8% ( $p = 0,234$ ).

Sin embargo, la aparición de fracaso respiratorio tardío si se relaciona con la supervivencia. De los 9 pacientes que lo presentan, 6 (66,7%) sobreviven y 3 (33,3%) fallecen. De los 357 que no presentan fracaso respiratorio tardío, sobreviven el 94,1% y fallecen el 5,9% ( $p < 0,001$ ).

**IV.3.2. Predictores de mortalidad hospitalaria. Análisis multivariante.**

Los predictores de mortalidad hospitalaria en los pacientes con insuficiencia respiratoria postextubación están representados en la tabla 35. Los factores que se relacionan con la mortalidad hospitalaria fueron la gravedad del síndrome de disfunción orgánica múltiple (OR para mortalidad de 1,107 por cada punto en el índice SOFA), la frecuencia respiratoria a la hora de iniciada la VNI (OR de 0,893 por cada respiración por minuto menor a la hora de aplicada la terapia ventilatoria), la presencia de orden de no intubación (OR de 6,19 cuando al paciente se consideraba que no era candidato a intubación endotraqueal). Sin embargo, el factor que se relaciona de forma más intensa con la supervivencia es el éxito de la VNI (OR es de 0,031 para mortalidad cuando la VNI es exitosa).

Tabla 35. Factores predictores de mortalidad hospitalaria en pacientes en coma

Variable	Beta	OR	IC-95%	p
Orden no intubación	1,665	5,232	2,202 12,431	<0,001
SOFA máximo	0,112	1,119	1,037 1,207	0,004
Éxito VNI	-2,540	0,079	0,037 0,167	<0,001
Edad	0,046	1,047	1,016 1,079	0,003
SAPSII	0,023	1,023	1,002 1,045	0,028

Test HomerLemeshow 4,435;  $p = 0,816$ . ABC: 0,898 (IC-95%:0,859-0,936)

(OR: odds ratio; IC-95%: intervalo de confianza al 95%; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

SAPS. Simplified Acute Physiology Score; VNI: ventilación no invasiva; ABC: area bajo la curva;

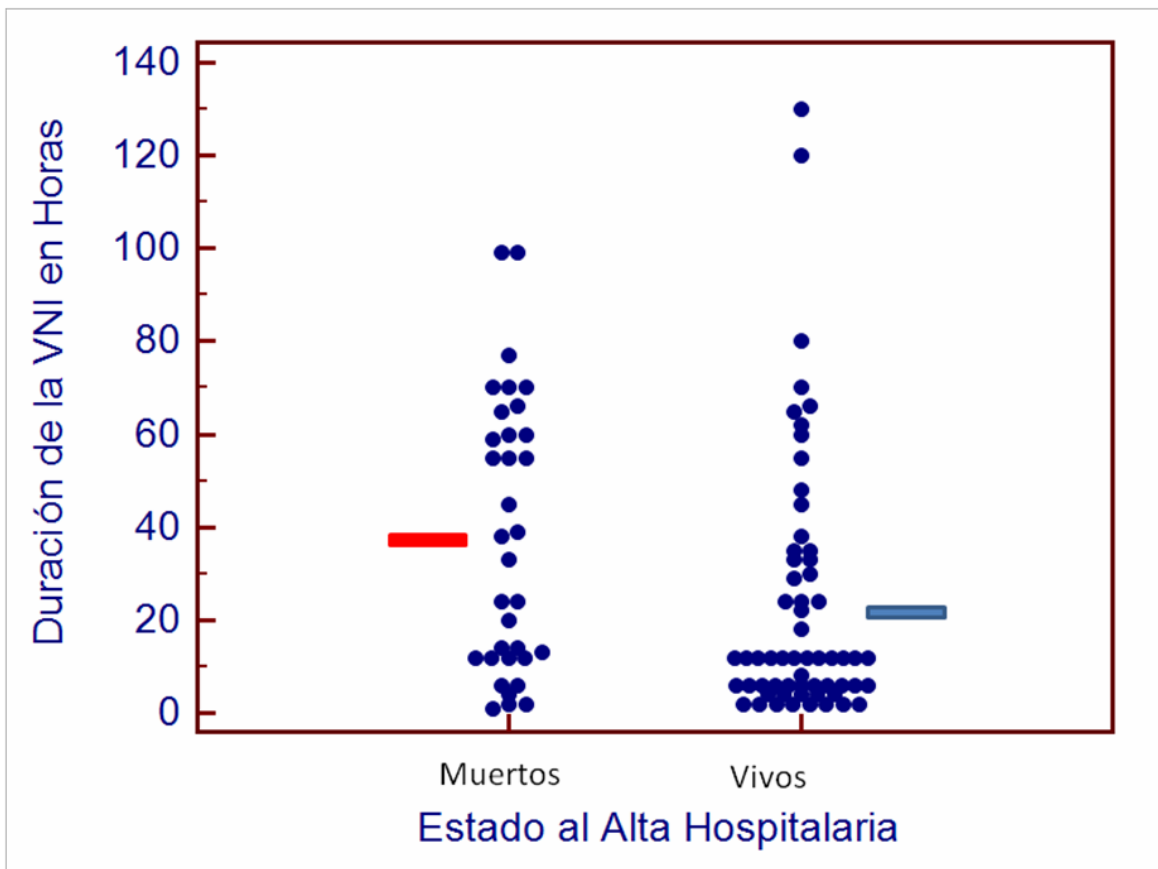
### IV.3. 3. Estancia hospitalaria según el estado al alta hospitalaria.

La duración de la estancia en UCI no difirió de forma significativa entre los pacientes dados de alta vivos de los que fallecen en el hospital,  $17,8 \pm 18,3$  frente a  $18,4 \pm 19,7$  días, respectivamente ( $p = 0,790$ ). De igual forma, la estancia hospitalaria tampoco difirió entre los dos grupos,  $33,8 \pm 26,5$  días en los que sobrevivieron y  $29 \pm 32$  días entre los que fallecieron ( $p = 0,160$ ).

### IV.3.4. Relación entre la evolución del paciente y la duración de la VNI en los pacientes que son intubados por fracaso de la misma.

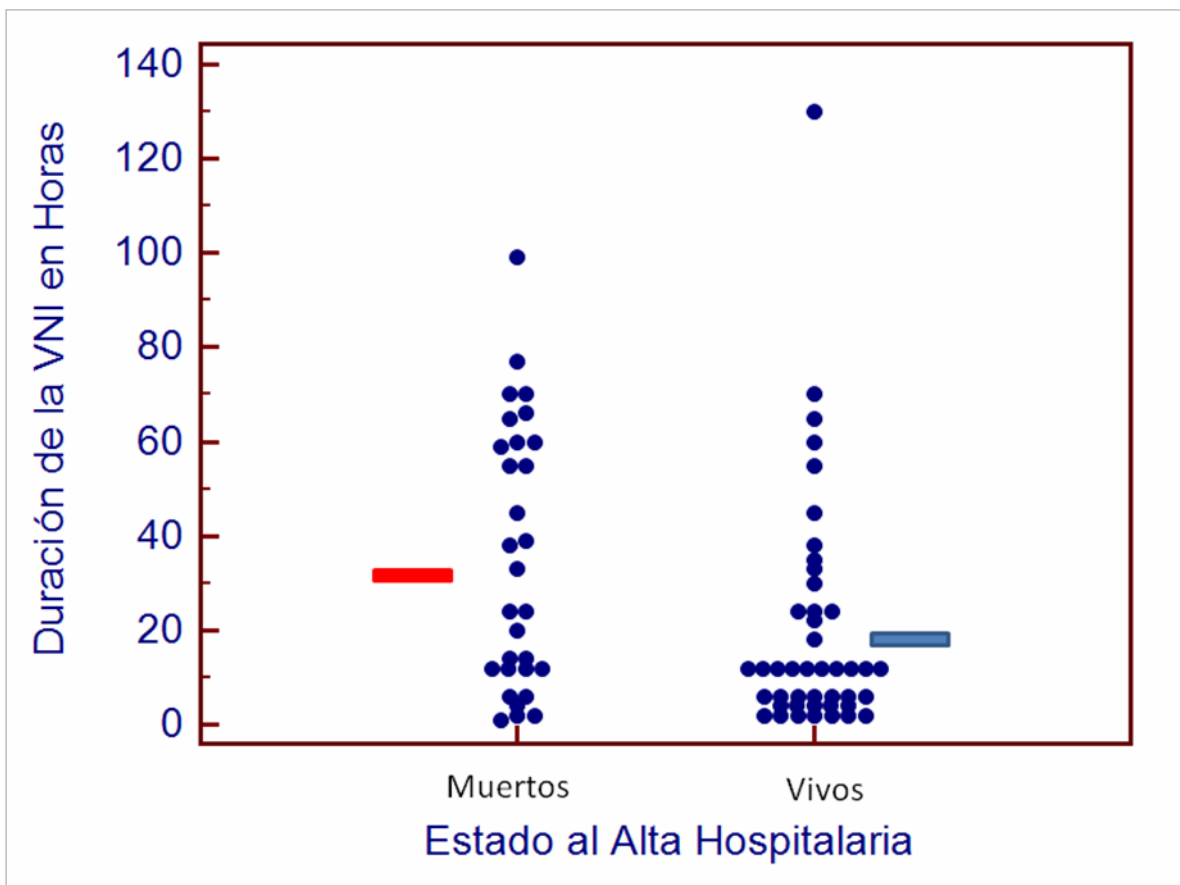
Existe una relación entre la duración de la VNI y la mortalidad, en los pacientes que fracasa la técnica ventilatoria y son finalmente intubados. En la población analizada (figura 7) los paciente intubados y que finalmente fallecen muestran un tiempo medio de VNI de  $38 \pm 29,2$  horas y los que sobreviven  $22,3 \pm 27,9$  horas ( $p = 0,018$ ).

Figura 7. Relación entre horas de VNI y supervivencia en todos los pacientes



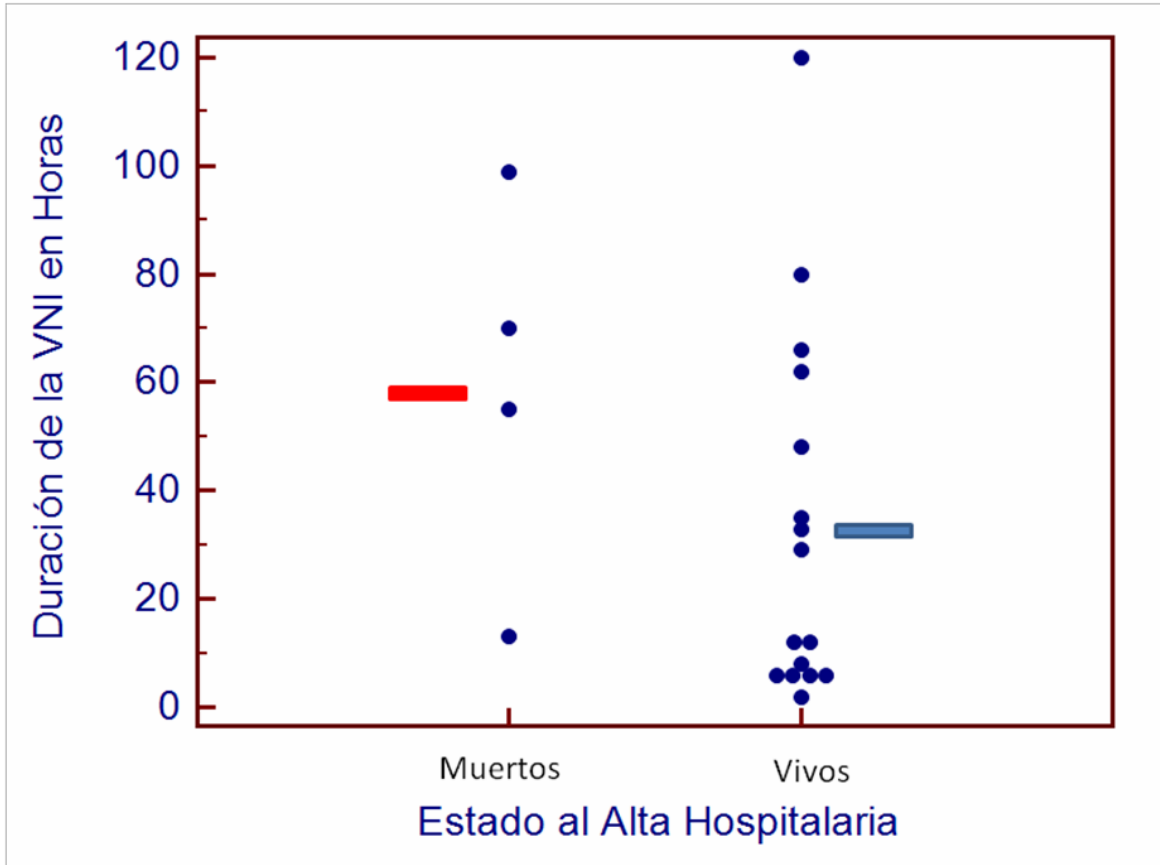
En el grupo de pacientes con IRA de novo (figura 8 también existe una relación entre estas dos variables. En esta población analizada los pacientes que son intubados y finalmente fallecen muestran un tiempo medio de VNI de 35,2 horas  $\pm$  27,8 horas y los que sobreviven 19,7  $\pm$  24,8 (p = 0,015)

Figura 8. Relación entre horas de VNI y supervivencia en pacientes con IRA “de novo”



Sin embargo en los pacientes con IRC previa, pese a una diferencia clara en la duración de la VNI en ambos grupos estas diferencias no son significativas, 33,2  $\pm$  40 horas en el grupo de pacientes que son dados de alta vivos del hospital y 59,2  $\pm$  35,8 horas en los que fallecen (p = 0,122); debido al escaso número de pacientes en este subgrupo de pacientes (figura 9).

Figura 9. Relación entre horas de VNI y supervivencia en pacientes con IRC







---

## **V. DISCUSIÓN**

---



## V.1. GENERALIDADES

La extubación traqueal es, tanto en el ámbito de los cuidados críticos como en el de la anestesia, uno de los procedimientos más importantes, tanto por su frecuencia como por las complicaciones o fracasos que conlleva. La ventilación mecánica se asocia a múltiples complicaciones que están íntimamente relacionadas con la duración de la técnica. La extubación claramente produce un beneficio en el paciente, eliminando el trabajo respiratorio que está provocado por el tubo endotraqueal, disminuyendo el riesgo de neumonía asociada a VM, mejorando el confort y facilitando la eliminación de las secreciones respiratoria si el paciente dispone de una tos efectiva (382). Por lo tanto, el fracaso de la extubación y la necesidad de reintubación se asocia con un incremento de la duración del soporte ventilatorio, incremento de la morbilidad, mayor necesidad de traqueotomía y un mayor coste sanitario (383).

Aunque se ha analizado con profundidad los factores de riesgo relacionados con el fracaso de la extubación y del weaning, el tratamiento del paciente que desarrolla insuficiencia respiratoria aguda tras ser extubado permanece similar en las últimas décadas. El tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda grave clásicamente ha contemplado el uso de ventilación mecánica cuando el sistema cardiorrespiratorio es incapaz de asegurar un aporte de oxígeno suficiente a los tejidos o bien cuando la imposibilidad de eliminación de dióxido de carbono condicionaba una disfunción neurológica que podía conducir a la muerte del paciente (6). En esta situación clínica, la ventilación no invasiva, técnica ventilatoria que se realiza sin necesidad de colocar un tubo en la tráquea de los pacientes puede jugar un papel crucial para tratar las alteraciones del intercambio gaseoso del paciente críticamente enfermo con menor número de complicaciones que la técnica clásica invasiva. La base para su utilización sería el intento de ventilación mediante esta técnica en pacientes con fallo respiratorio intentando evitar la intubación endotraqueal y las complicaciones derivadas de la misma; si la aplicación de VNI no fuera efectiva el paciente sería finalmente intubado y ventilado de forma convencional. Desde la introducción de la VNI como arma terapéutica en el paciente con IRA, esta se ha venido utilizando en el paciente

postextubado. En incluso su uso se ha utilizado para definir el fracaso de weaning o fracaso de destete. En unas directrices sobre el destete de la ventilación mecánica, se propone utilizar el término éxito de weaning cuando tras la extubación no precisa ningún tipo de soporte ventilatorio en las 48 horas siguientes. El fracaso de weaning se define, en este documento, como 1) fracaso de la prueba en T cuando el paciente aun no ha sido extubado; 2) reintubación y/o reinicio de soporte ventilatorio mecánico tras una extubación inicialmente exitosa; o 3) muerte dentro de las 48 horas tras la extubación (335).

En el periodo postextubación, la VNI ha sido utilizada en 3 escenarios clínicos. Como facilitadora del weaning del paciente intentando acortar la duración de la ventilación mecánica y las complicaciones derivada de ella; como medida preventiva para impedir el desarrollo de insuficiencia respiratoria, generalmente en grupos de pacientes con alto riesgo de desarrollarla; y finalmente como una medida “curativa”, donde el paciente ya ha desarrollado insuficiencia respiratoria y la VNI es utilizada como una terapia para evitar la reintubación del paciente y de las complicaciones relacionada con la ventilación mecánica. En esta última situación, el uso de la VNI está muy controvertido. Pese a algunos estudios observacionales donde este tipo de soporte ventilatorio se presenta como una técnica segura y efectiva en el tratamiento de los pacientes (371-373), los dos únicos ensayos clínicos controlados y aleatorizados no demuestran ninguna utilidad con respecto a la terapia convencional (374,375). Pero estos trabajos, aun pese a su diseño, no están exentos de limitaciones, por lo que la VNI en el paciente con IRA postextubación debe de ser reevaluada, lo que constituye el objetivo de este trabajo.

## V.2. PREVALENCIA DE LA IRA POSTEXTUBACIÓN

La prevalencia de insuficiencia respiratoria tras una extubación programada es muy variable, llegando a alcanzar al 30% de los pacientes (337), dependiendo de dos factores, de la definición empleada de IRA y de la población analizada (382). Así, entre los pacientes que son intervenidos quirúrgicamente de forma programada, la reintubación es poco frecuente, precisando la reintubación entre el 0,1 a 0,45% de los pacientes (384). En los pacientes ingresados en UCI que precisan ventilación mecánica por periodos mayores de 48 horas, la reintubación tras extubación programada es mucho más frecuente y variable, entre el 2 y el 25% (344), y este porcentaje se mantiene estable, tras extubación programada, en los últimos años, aunque si se ha detectado un descenso en la tasa de reintubaciones tras extubaciones no programadas (385). Una extubación exitosa depende de dos factores, de la capacidad para tolerar la ventilación espontánea sin ayuda de un soporte ventilatorio y la capacidad de mantener la vía aérea permeable una vez extraído el tubo endotraqueal (332,384). En estos pacientes, el fracaso de la extubación puede producirse por varias causas, obstrucción de la vía aérea superior, exceso de secreciones, incapacidad de protección de la vía aérea, afectación de otros órganos además del sistema respiratorio, y un desbalance entre el trabajo de la respiración y la capacidad muscular respiratoria. Una dificultad sobre añadida para valorar la prevalencia de las dificultades en la transición entre ventilación asistida y la espontánea, viene determinada por los diferentes términos utilizados para su definición. Así, el fracaso en la extubación se ha definido como la necesidad de reintubación dentro de las 48-72 horas de una extubación programada (332), otros autores han utilizado este término para referirse a la incapacidad de tolerar la retirada del tubo endotraqueal (384), mientras que otros han utilizado fracaso en el weaning o de la liberación de la ventilación mecánica como la incapacidad de tolerar la ventilación espontánea sin ayuda mecánica (344). Mayor consenso se ha conseguido, en la definición en el espacio temporal que define fracaso de weaning, considerándose un periodo de hasta 48 o 72 horas para definir este problema, aunque lo habitual es que se produzca en las primeras horas tras la extubación y raramente tras las 24 horas (384).

En esta amplia serie de pacientes ingresados en UCI y que precisaron ventilación mecánica durante un periodo de al menos 48 horas, y que finalmente fueron decanulados, la prevalencia de IRA postextubación ha sido del 22,2%. Cuando únicamente analizamos el porcentaje de pacientes que precisan reintubación en nuestra Unidad en el periodo de estudio, contabilizamos 25 pacientes que fueron intubados de forma inmediata y 94 tras recibir VNI. De los 60 pacientes con ONI, 24 presentaron fracaso de la VNI y hubieran necesitado ser intubados si no hubiera habido una limitación de esfuerzo terapéutico. Por tanto, la tasa de reintubación en nuestros pacientes hubiera sido la suma de los pacientes con reintubación inmediata, los que la requirieron tras fracasar la VNI y los que fallecieron durante VNI con orden de no intubación, dividido por los pacientes que llegaron a ser decanulados durante el periodo de estudio, 2.010 pacientes. De esta forma, los pacientes que precisaron reintubación fueron el 7,1% del total de pacientes decanulados (IC al 95% de 6 a 8,3%). Este porcentaje se encuentra en el intervalo que ha sido sugerido por diferentes autores en relación con la tasa óptima de reintubación, que se encuentra entre el 5 y el 15% (386).

Aunque con una amplia variedad en la definición, las diferentes series han encontrado que la insuficiencia respiratoria tras la extubación programada es frecuente (337), pudiendo alcanzar hasta un tercio de los pacientes extubados. En el trabajo de Keenan y cols (374) se seleccionan pacientes con necesidad de VM durante al menos 48 horas, que en las siguientes 48 horas tras la extubación desarrollan insuficiencia respiratoria. Esta fue definida por la presencia de una frecuencia respiratoria mayor de 30 respiraciones por minuto o un incremento de al menos el 50% de la frecuencia respiratoria basal o uso de respiración paradójica o de la musculatura respiratoria accesoria. De 2.763 pacientes que son evaluados, 880 cumplen criterios de inclusión, lo que supone una prevalencia de IRA del 31,8%. En el estudio de Esteban y cols (375), realizado en 37 unidades de cuidados intensivos, los pacientes evaluados y elegibles para el estudio fueron 980 y los que presentaron insuficiencia respiratoria dentro de las 48 horas de la extubación programada fueron 244. La prevalencia de la IRA postextubación fue del 24,9%. En este trabajo los criterios de inclusión fueron diferentes a los del estudio de Keenan y cols, incluyéndose pacientes que al menos presentaban dos

de los siguientes criterios: acidosis respiratoria (pH arterial menor de 7,35 con una PaCO<sub>2</sub> mayor de 45 mmHg, signos clínicos de fatiga muscular respiratoria o incremento del esfuerzo respiratorio (uso de musculatura respiratoria accesoria o movimiento paradójico del abdomen), frecuencia respiratoria mayor de 25 respiraciones por minuto por al menos dos horas consecutivas e hipoxemia (definida como la presencia de SpO<sub>2</sub> de menos del 90% o una PaO<sub>2</sub> de menos de 80 mm Hg con una fracción inspirada de oxígeno de 0,5. En un reciente estudio multicéntrico internacional (387), se evalúan 1,152 pacientes a los que se extuban de forma programada. Se define el fracaso de la extubación como la necesidad de reintubación o de instaurar ventilación no invasiva, ambas determinadas por el médico que atienden al paciente, y por tanto no protocolizadas de forma estricta en el estudio. Los pacientes con fracaso de la extubación fueron 336 (29%).

En nuestra serie, la prevalencia de la IRA postextubación es ligeramente más baja, 22,2%. Y más aun si tenemos en cuenta que hemos incluido a pacientes decanulados de traqueotomía y a pacientes con ONI, ambos generalmente no incluidos en alguno de los estudios comentados. Esta menor tasa de IRA postextubación puede estar claramente relacionada con varios motivos. En primer lugar la definición de fracaso de extubación o de insuficiencia respiratoria postextubación ha sido muy variable dependiendo de los diferentes estudios, existiendo diferencias incluso en los ensayos aleatorizados (374,375). En segundo lugar, la población analizada ha sido muy heterogénea en los diferentes estudios. En algunos, sobre todo los aleatorizados no se incluyen pacientes con limitación del esfuerzo terapéutico, ni se incluyen pacientes decanulados de traqueotomía, lo que no ha sido nuestro caso. En este estudio estos pacientes fueron incluidos porque pensábamos que podían beneficiarse de la terapia con VNI. Finalmente, en tercer lugar, estos resultados pueden estar motivados por el uso de VNI preventiva o profiláctica en nuestra Unidad. Desde el año 2005, comenzamos a tratar a los pacientes con antecedentes de insuficiencia respiratoria crónica, que habían recibido ventilación mecánica invasiva durante un periodo de al menos 48 horas, con VNI en el momento de la extubación. Los estudios mostraron que estos pacientes podían beneficiarse de esta terapia, previniendo la aparición de la insuficiencia respiratoria postextubación y la necesidad de reintubación (255,256). Posteriormente ampliamos las indicaciones a los pacientes con debilidad muscular

adquirida en UCI independientemente de la presencia o no de fallo respiratorio crónico). De esta forma, en los últimos 5 años, los pacientes que presentan estas patologías reciben sistemáticamente VNI, en modo BiPAP, durante un periodo de al menos 24 horas si la tolerancia lo permite. Así, hemos podido constatar una baja presencia de insuficiencia respiratoria postextubación en este tipo de pacientes, lo que redundaría en un menor riesgo de desarrollo de insuficiencia respiratoria postextubación. (388).



### V.3.EFECTIVIDAD DE LA VNI EN EL TRATAMIENTO DE LA IRA POSTEXTUBACIÓN

La eficacia o efectividad de la VNI en el tratamiento de la IRA únicamente ha sido mostrada en el paciente con exacerbación grave del EPOC y en el paciente con edema agudo de pulmón de origen cardiogénico (63). Los resultados de los diferentes estudios han mostrado una reducción significativa en la tasa de intubación endotraqueal y/o mortalidad hospitalaria en estos pacientes. Sin embargo, en otras etiologías de IRA, la VNI no ha logrado mostrar una mejoría en ninguno de los resultados analizados. En este sentido, en el escenario del paciente que tras extubación presenta dificultad respiratoria, las directrices sobre el uso de la VNI en el paciente con IRA publicadas en 2011 (63) alertan sobre la falta de eficacia de este soporte ventilatorio en estos pacientes, y sobre un potencial peligro evidenciado en uno de los estudios analizados (375). Estas recomendaciones están basadas en los dos únicos ensayos controlados aleatorizados realizados hasta la fecha, donde se compara VNI frente a tratamiento convencional con oxigenoterapia simple, sin demostrar ningún beneficio (374,375).

Sin embargo, algunas consideraciones deben de ser tenidas en cuenta si se analizan estos dos ensayos. En primer lugar llama la atención la elevada proporción de pacientes con fracaso en la extubación y consiguiente reintubación, no solo en el grupo de intervención sino también en el de tratamiento convencional. En el estudio de Keenam y cols (374), en el grupo de tratamiento con VNI, acaban siendo intubados 28 de los 38 (72%) pacientes asignados a este tratamiento, con un porcentaje similar en el grupo control (69%). En ambos casos, un porcentaje de reintubación muy elevado. En el estudio de Esteban y cols (375), el porcentaje de reintubaciones en el grupo de pacientes asignados a VNI fue también elevado, aunque no tanto como en el estudio de Keenam, alcanzando el 48%, y en el grupo control del 47%. Estos ensayos clínicos muestran una tasa de reintubación muy elevada, por encima de las tasas de reintubaciones que habitualmente son

comunicadas en la literatura, variando entre el 13 al 36% de los pacientes que desarrollan IRA postextubación (337). Estos porcentajes de fracaso de la VNI, generalmente evaluado por la necesidad de reintubación están en consonancia con los hallazgos de este trabajo. En nuestra amplia serie de pacientes el porcentaje de fracasos ha sido del 28% (IC al 95% = 23,5 - 32,3%), muy por debajo de los hallazgos de los ensayos aleatorios, tanto en el grupo de intervención como en el grupo control. Y esto pese a que en nuestro trabajo los criterios de exclusión de los pacientes son mas restringidos, y se han incluido a pacientes con limitación de esfuerzo terapéutico y tras ser decanulados de traqueotomía. En este sentido, nuestra definición de fracaso es acertada. Para impedir el sesgo producido por los pacientes con orden de no intubación, la definición de éxito de la VNI incluyen la evitación de intubación, pero también el ser dado de alta vivo de UCI y sobrevivir al menos 24 horas en planta sin signos de insuficiencia respiratoria. Con estos criterios estrictos creemos que la definición de fracaso de la VNI se asemeja a la necesidad de reintubación como sinónimo de fracaso del soporte ventilatorio. En segundo lugar, la población estudiada es muy diferente en los diversos estudios analizados. En los ensayos controlados, la proporción de pacientes con patología respiratoria crónica es muy baja, alrededor del 10%. En los pacientes con EPOC y con otras patologías crónicas, la VNI ha demostrado mayor eficacia y efectividad independientemente de la causa desencadenante de la insuficiencia respiratoria (309). En nuestro trabajo el porcentaje de pacientes con insuficiencia respiratoria crónica fue del 20%, prácticamente el doble que en el trabajo de Keenan (374) y Esteban (375). En tercer lugar, en el estudio de Esteban y cols (375) se permite la terapia de rescate con VNI en los pacientes del grupo control que no mejoran con el tratamiento convencional. De hecho un cálculo detallado de los porcentajes de éxito de la VNI entre los 3 grupos de tratamiento, los asignados a VNI, los asignados a tratamiento convencional y que únicamente reciben este tratamiento, y los que inicialmente reciben tratamiento convencional y ante la no mejoría de los pacientes reciben VNI, muestra que el porcentaje de fracasos es muy diferente. En concreto, el porcentaje de reintubaciones es del 48,2%, 55,7% y 25%, respectivamente en los tres grupos. Aunque este análisis a posteriori no estaba dentro de los objetivos del estudio, lo que claramente plantea estos resultados

sería que la VNI es beneficiosa en aquellos pacientes que presentan insuficiencia respiratoria postextubación y no responden a tratamiento convencional, y ante la no mejoría reciben VNI. Esta forma de actuar es la que se sigue en la clínica diaria, en el mundo real. La posibilidad de realizar una terapia de rescate con la intervención a estudio, preservando el principio de intención de tratar, hace que a veces los resultados de los estudios sean difíciles de entender, como es este caso. En cuarto lugar, el estudio de Keenam y cols (374) se realizó utilizando ventiladores específicos de no invasiva hoy en día considerados no idóneos para el tratamiento del paciente hipoxémico, al no disponer de algunos de los requisitos básicos que se precisan para un uso correcto en estos pacientes. Más aun, en el estudio de Esteban y cols (375) no se hace prácticamente mención al protocolo de uso de VNI en ese trabajo, careciéndose de información sobre ventiladores utilizados, modos o parámetros ventilatorios programados. Finalmente, hay que tener en cuenta que la técnica de VNI y sus resultados puede estar claramente influida por la experiencia tanto del equipo médico que la indica como del personal de enfermería que atiende al paciente. En este sentido, el que otras unidades clínicas con mayor experiencia, o diferentes tipos de ventiladores, material empleado o protocolos de uso del soporte ventilatorio, puedan tener unos resultados completamente diferentes es una posibilidad que se debe de tener en cuenta

Por todo ello, y con la evidencia en contra, y pese a las recomendaciones de las actuales directrices de uso de VNI, esta terapia de soporte ventilatorio se sigue utilizando en pacientes con IRA postextubación. En un trabajo multicéntrico observacional realizado en 927 unidades de 40 países donde se analizan los pacientes que durante un mes reciben cualquier tipo de ventilación mecánica, durante 3 periodos de tiempo, años 1998, 2004 y 2010, se evidencia un incremento progresivo en el uso de VNI a lo largo de los años, y persiste el uso de esta modalidad ventilatoria en el periodo postextubación (384). En un reciente estudio realizado en Brasil (368), del total de pacientes que reciben VNI durante el periodo postextubación, en el 26% de los casos la indicación es la IRA postextubación, con un porcentaje de fracasos de la VNI del 29%. En nuestro país, en una serie de 410 pacientes con fracaso respiratorio de etiología heterogénea tratados con VNI, el 21,2% de ellos presentaban IRA postextubación (389). En este

estudio observacional, el porcentaje de fracasos de la VNI en los pacientes con IRA postextubación es también elevado (54%), pero también es muy elevado en este trabajo la tasa de fracasos en pacientes con IRA Hipoxémica (73,7%) y en EPOC (26,9%), claramente más elevados que en las que se observan en pacientes con etiología similar tratados en nuestro centro (221,309).

En este trabajo, el porcentaje de fracasos es bastante similar al encontrado en el subgrupo de pacientes que presentan insuficiencia respiratoria y acaban con VNI, ante la no mejoría con oxigenoterapia convencional, del trabajo de Esteban y cols (375). Un porcentaje muy aceptable que se encuentra dentro de la variabilidad en los resultados de las series de casos publicados hasta la fecha (92,93,370-73), en este grupo de pacientes afectados de insuficiencia respiratoria aguda.

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

La seguridad de la VNI, aplicada a los pacientes con insuficiencia respiratoria postextubación, hace referencia a los riesgos inherentes de esta técnica ventilatoria, que pueden exacerbarse en los pacientes que previamente han estado intubados, ventilados mecánicamente y expuestos a múltiples medicaciones, algunas de ellas con posibilidad de interferir en el sistema respiratorio. Las complicaciones de la VNI han sido estudiadas de forma exhaustiva en diferentes trabajos que han sintetizado su frecuencia e importancia. Sin embargo en el marco de la IRA postextubación las complicaciones han sido raramente reportadas.

Hasta la fecha, han sido publicados muy pocos estudios específicamente en el paciente con IRA postextubación. Y en ellos, la mayoría, no comunica el porcentaje de pacientes con complicaciones o la información aportada es inconcreta e insuficiente. En la serie de Chiang y cols (371) de 11 pacientes tratados mediante mascarilla nasal y VNI únicamente se hace referencia a las elevadas fugas producidas a través de la boca que obliga a utilizar dispositivos para mantener cerrada la cavidad oral, comentándose que no se producen complicaciones graves. En los otros dos estudios observacionales publicados, uno en pacientes EPOC (373) y otros en pacientes sin fallo respiratorio crónico (372), no se mencionan ni se hace ninguna referencia a complicaciones relacionadas con la VNI. Igual ocurre en los dos estudios controlados y aleatorizados que han comparado VNI frente a terapia convencional (374,375). En ninguno de los dos se hace mención a las complicaciones derivadas de la VNI. En algunos estudios realizados en población heterogénea, donde algunos de los pacientes presentan esta patología sí que muestran datos sobre las complicaciones. En un subgrupo de 7 pacientes con IRA postextubación, Meduri y cols (92) encuentra dos complicaciones, un paciente con lesión cutánea y otro con aspiración. En el estudio brasileño de pacientes que precisan VNI en el periodo postextubación, encuentra un 18% de intolerancia o fugas excesivas, cinco casos de vómito, uno de distensión abdominal y una única

lesión cutánea (368). Sorprendentemente, los autores comunican un 6% de pacientes con neumonía nosocomial. Pero en este trabajo no se diferencia los tres grupos de pacientes analizados, las complicaciones relacionadas con la VNI se comunican de forma global, y no se hace referencia si los pacientes con necesidad de VNI “curativa” presentan mayor o menos número de comunicaciones que en los casos de VNI preventiva o en la facilitadora.

En esta amplia serie de pacientes con IRA tratados mediante ventilación no invasiva, las complicaciones relacionadas con la VNI son frecuentes, afectando al 30,8% de los pacientes analizados. La frecuencia de complicaciones relacionadas con VNI es elevada, aunque de acuerdo a lo publicado en otras series, donde la frecuencia es muy variable (153-155). Esta tasa elevada de complicaciones está en relación con el diagnóstico de la lesión cutánea secundaria a la presión de la mascarilla sobre los puntos faciales de apoyo. La lesión cutánea por presión de la mascarilla es la principal complicación de la VNI. En este trabajo se contabiliza cualquier lesión que aparece en la superficie facial, en la zona de aplicación de la interfaz, que produzca enrojecimiento cutáneo y dolor o molestia con la colocación de la mascarilla, presentándose en 105 pacientes (27,4%). Gregoretti y cols (390) en un ensayo controlado y aleatorizado evidencia lesión cutánea en el 100% de los pacientes asignados a mascarilla orofacial y necesidad de VNI con una duración de más de 12 horas. La presencia de lesión cutánea en todos los pacientes, podría explicarse por la no instauración de medidas preventivas como la aplicaciones de parches coloidales para prevenir lesión y sobre todo porque contabilizarían cualquier enrojecimiento de la piel. Aunque la lesión cutánea es frecuente en nuestra serie, la forma más grave, ulceración o necrosis de la piel del puente nasal o de la frente, se observa con menos frecuencia, afectando únicamente a ocho de los pacientes (2%).

La irritación ocular es una complicación frecuente en nuestros pacientes, relacionadas con las fugas aéreas a través de la interfaz, generalmente es poco sintomática y en ninguno de los casos ha precisado tratamiento especial, excepto la recolocación frecuente de la mascarilla.

Entre las complicaciones más importantes y que se pueden relacionar con un empeoramiento de la IRA destacan la distensión gástrica, vómitos, broncoaspiración, neumotórax, claustrofobia e infección pulmonar. Todas estas complicaciones son muy poco frecuentes en nuestros pacientes, con excepción de la claustrofobia que provoca intolerancia. Pese a que el discomfort es frecuente, afectando hasta al 50% de los pacientes (154), suele minimizarse mediante la explicación de la técnica al paciente y, generalmente, no tienen mayor repercusión. Sin embargo, las formas más graves de claustrofobia son menos frecuentes (5-10%) pero pueden producir una intolerancia total a la VNI que lleve a la suspensión de la técnica. En nuestro trabajo la claustrofobia e intolerancia inicial presentaron 45 casos (10,7%), aunque únicamente en cuatro pacientes (1,4%) produce un rechazo total de la VNI que impide su aplicación, incluso tras la administración de medicación analgésica y ansiolítica. La distensión gástrica es una complicación relacionada fundamentalmente con el empleo de presiones elevadas durante VNI (154), y algunos autores lo han relacionado también con una disminución del estado de consciencia del paciente al presentar encefalopatía hipercápnica (391). En los casos con un menor grado de distensión es un problema frecuente, pero raramente es importante. En nuestra serie la distensión gástrica es poco frecuente, afectando únicamente al 2,6% de los pacientes. Esta baja incidencia de esta complicación está íntimamente relacionada con la situación clínica del paciente. Durante el proceso del destete del ventilador, el paciente es portador de una sonda nasogástrica. Antes de la extubación y tras la misma, la sonda nasogástrica se deja abierta y conectada a bolsa para favorecer el vaciamiento gástrico, impedir regurgitación o vomito que pueda comprometer la situación respiratoria de un paciente recién extubado. Todos nuestros paciente presentaban sonda nasogástrica y esto favoreció que la complicación no se presentara con frecuencia. La sonda nasogástrica tiene el inconveniente que puede aumentar las fugas aéreas a través de una mascarilla no bien sellada. En todo momento se realiza una especial vigilancia de las fugas, que están estrechamente monitorizadas, para ajustar la situación de la sonda y poder así minimizarlas. En ningún caso ha habido necesidad de retirar la sonda nasogástrica por fugas excesivas. En relación con la situación de consciencia al inicio de la VNI, la mayoría de nuestros pacientes presentaban una situación normal, con solo una minoría con

alteración neurológica secundaria a la insuficiencia respiratoria. Dos pacientes presentaban coma hipóxico hipercápnico, uno de ellos afecto de una parálisis de cuerdas vocales tras tiroidectomía con posterior sangrado del lecho quirúrgico, que presentó rápidamente, tras la extubación, un deterioro neurológico con gasometría arterial que mostraba pH 7,00 y 120 mmHg de PaCO<sub>2</sub>, y un segundo paciente afecto de EPOC con una crisis broncoespástica que rápidamente desarrolló acidosis respiratoria. En este trabajo, el coma hipercápnico no constituye una contraindicación para VNI y los pacientes con deterioro de consciencia son tratados mediante este soporte ventilatorio de forma sistemática (328). Ambos pacientes fueron tratados con VNI con IPAP elevada, por encima de 20 cmH<sub>2</sub>O, sin desarrollar distensión abdominal. Los dos pacientes en coma fueron tratados de forma exitosa con VNI sin necesidad de reintubación endotraqueal.

En todas las series publicadas, pese a ser la distensión gástrica frecuente, los vómitos, la broncoaspiración y la infección respiratoria nosocomial fueron muy poco frecuentes. En nuestra serie, ningún paciente presentó vómito, lo que claramente puede estar relacionado con la presencia de un vaciamiento gástrico y mantenimiento de la sonda nasogástrica abierta durante todo el tiempo que el paciente precisó VNI. Lógicamente tampoco hubo casos de broncoaspiración de contenido gástrico en estos pacientes. Estas dos complicaciones suelen condicionar en muchas ocasiones la necesidad urgente de la suspensión de la VNI y la reintubación (392). Aunque algunos autores han relacionado estas complicaciones en los pacientes con bajo nivel de consciencia, en trabajos previos se ha evidenciado que incluso en pacientes con deterioro grave de la situación neurológica es una complicación poco frecuente (328,391,392).

Otra de las complicaciones poco frecuentes pero graves que pueden relacionarse con la VNI es la presentación de neumotórax. En la génesis del neumotórax durante la VNI se puede implicar no solo las presiones utilizadas sino también la presencia de asincronía entre el paciente y el ventilador. Esta complicación, mucho menos frecuente que en la ventilación convencional, se observa en nuestra serie en menos del 1% de los pacientes. En esta serie de 422 pacientes ingresados en UCI con VNI se produjeron únicamente 2 neumotórax, uno de ellos en un paciente con enfisema pulmonar y otro en un paciente intubado por neumonía adquirida en la



comunidad que había desarrollado derrame pleural y se realizó una punción pleural diagnóstica. En el caso del paciente con enfisema pulmonar, la aparición de neumotórax contribuyó al fracaso de la VNI. Los casos publicados de neumotórax durante la VNI son anecdóticos (393,394), tanto en el paciente agudo como crónico. Sin embargo en una serie de 63 pacientes que precisaron VNI en 72 ocasiones (395), se detectaron 5 neumotórax (6,9%).

La neumonía nosocomial, infección del parénquima respiratorio adquirida durante la estancia hospitalaria, puede afectar a cualquier paciente ingresado en un centro hospitalario. Los pacientes en mayor riesgo son los que están expuestos a una intubación endotraqueal. Pero en general, cualquier paciente puede desarrollarla. Aunque no específicamente una complicación derivada del uso de la VNI, los pacientes con este soporte respiratorio pueden tener un incremento del riesgo de desarrollarla con respecto a otros tipos de pacientes. En nuestra serie, hubo 8 casos de neumonía nosocomial desarrollada durante la VNI. La infección pulmonar nosocomial durante el soporte ventilatorio no invasivo ha sido descrito previamente, con una tasa de aparición muy baja (154). En un estudio reciente (396) se analizan 520 pacientes con necesidad de más de 48 horas de VNI, detectando 16 casos de neumonía nosocomial (3,1%) y una densidad de incidencia de 4,5 casos por 1000 días de VNI. La presencia de neumonía nosocomial se relaciona con una mayor morbilidad y estancia en UCI. En nuestra serie de pacientes, de los 8 pacientes que desarrollaron infección pulmonar nosocomial, el fracaso de la VNI se observó en siete casos. Se podría pensar que en los pacientes con IRA postextubación, la aparición de neumonía nosocomial podría ser más frecuente, ya que al estar intubados, con colonización de la vía aérea superior y frecuentes microaspiraciones a través del tubo, muchos de estos pacientes podían estar predispuestos a padecerla. Sin embargo, nuestros resultados en los pacientes con IRA postextubación, aunque si presentan más casos que en otras etiologías de fracaso respiratorio observadas en nuestro centro (309), el incremento de esta complicación no parece ser excesiva.

Aunque no se trata de una verdadera complicación, a veces se ha considerado que el uso de la VNI puede condicionar un riesgo en el paciente en el que no se produce

una rápida mejoría de la situación respiratoria (154). Se ha hipotetizado que el retraso en la intubación endotraqueal en el paciente con fracaso respiratorio y tratado con VNI, cuando esta es claramente insuficiente, puede condicionar un empeoramiento clínico que condicione un incremento de la morbilidad (221), que afecta fundamentalmente a los pacientes con IRA “de novo”. En el estudio de Esteban y cols (375), los pacientes que fueron asignados a VNI y que precisaron reintubación presentaron una mayor mortalidad, que los pacientes que fueron reintubados en el grupo de terapia convencional. La mediana de tiempo entre el inicio del fracaso respiratorio y la reintubación fue significativamente mayor en el grupo de VNI (mediana 12 horas) que el grupo control (mediana 2 horas). En esta amplia serie de 422 pacientes con IRA postextubación se ha analizado, en el subgrupo de pacientes que fracasa la VNI y acaban siendo intubados, la relación entre el pronóstico del paciente y el tiempo entre el inicio de la VNI y el momento de la reintubación. En el total de pacientes reintubados, existe una relación entre la duración de la VNI y la mortalidad, que se mantiene en el grupo de pacientes con IRA “de novo”, pero no en el grupo de IRCa, quizá debido al menor número de pacientes en este último grupo. Aunque no en todos los trabajos se ha identificado una relación entre la duración de la VNI y la mortalidad final de los pacientes (219), ante estos hallazgos, habría que ser precavido y no prolongar de forma innecesaria la VNI en aquellos pacientes en los que no se logre una mejoría rápida y significativa del funcionalismo respiratorio. Aunque el retraso de la intubación por un uso excesivo de la VNI no es claramente una complicación de la técnica, la repercusión que puede tener en el estado clínico del paciente, hace que deba de tenerse muy en cuenta a la hora de iniciar este tipo de terapia.

## **V.5. FACTORES PREDICTIVOS DEL RESULTADO DE LA VNI EN PACIENTES CON IRA POSTEXTUBACIÓN.**

El conocimiento de los factores predictivos del resultado de la VNI en una población de pacientes afectos de insuficiencia respiratoria es esencial para delimitar la correcta utilización de la técnica ventilatoria, al seleccionar de forma adecuada a los pacientes en los que la técnicas tiene mayor probabilidad de ser éxito de los que el fracaso es mucho más frecuente. El estudio de los factores predictivos del resultado de la VNI se ha realizado abordando la relación entre variables mediante análisis univariante y multivariante.

En la mayoría de los estudios publicados sobre el uso de la VNI en el paciente con IRA postextubación no se analizan las variables predictivas de éxito o fracaso de VNI. Únicamente dos trabajos han abordado este problema. En el estudio de Chiang y cols (371), publicado en formato resumen y el estudio de Yamauchi y cols (368); en este último se hace un análisis de los variables relacionadas con el resultado de la técnica ventilatoria. Sin embargo, en este trabajo donde se estudian las tres modalidades de uso de la VNI en el paciente postextubado, no se analiza por separado cada una de ellas, sino que el análisis se hace globalmente en todos los pacientes ventilados de forma no invasiva, independientemente del fin de la misma. Lo que condiciona que no exista un estudio que haya analizado de forma conveniente las variables predictivas de resultado de la VNI en el paciente con IRA postextubación.

Mediante análisis univariante, múltiples factores se han analizado para valorar su relación con el resultado de la VNI. Ni el año ni el mes de ingreso del paciente se relaciona con el resultado de la técnica ventilatoria. Tampoco la etiología del fracaso respiratorio que motivó en ingreso en UCI y la necesidad de VMI inicial. Aunque la etiología de la IRA es un factor fundamental y que se relaciona claramente con el resultado de la VNI (129), en el caso del paciente que ha sido ventilado previamente de forma invasiva la causa inicial de fracaso respiratoria se ha solucionado, antes de la fase de destete, y esta no debería de influir en el

resultado de la técnica ventilatoria. Tampoco se ha encontrado una relación entre el tipo de insuficiencia respiratoria de novo y los que padecen de fracaso respiratorio crónico. En general se puede afirmar que el tratamiento con VNI presenta mayor número de fracasos en pacientes con IRA “de novo” que cuando se trata de IRCA (389). Sin embargo, este hallazgo está relacionado sobre todo en pacientes con IRA debido a causa pulmonar parenquimatosa (neumonía y SDRA) más que a las posibles etiologías que pueden estar relacionadas con la IRA postextubación y, quizá por ello, el tipo de IRA no se relaciona con el resultado en este grupo de pacientes con fracaso respiratorio. Entre las variables analizadas en relación con el episodio previo de VM, tampoco el tipo de weaning se relaciona con el resultado, aunque el porcentaje de éxito es mayor en los pacientes que más fácilmente se destetan del ventilador. Aunque esta variable no ha sido nunca analizada como factor predictivo de éxito o fracaso de la VNI, parece indicar que los pacientes que presentan una mayor facilidad en recuperar una función respiratoria espontánea van a responder mejor a la VNI, posiblemente al mantener un sistema respiratorio más íntegro. Otro factor no previamente analizado es el tipo de tubo endotraqueal que se retira del paciente. En los estudios sobre VNI “curativa” no se suelen incluir pacientes con traqueotomía (374,375). En este trabajo, los pacientes con traqueotomía son incluidos y tratados con el mismo protocolo de estudio y seguimiento que los pacientes con tubo orotraqueal. En nuestro trabajo, la posibilidad de éxito no difiere de forma significativa en ambos grupos de pacientes. La presencia de estridor laríngeo suele indicar un cierto grado de obstrucción de la vía aérea una vez retirado el tubo endotraqueal. Estos pacientes reciben tratamiento con corticoides sistémicos y VNI. El grupo de pacientes con estridor tienen menor probabilidad de éxito con VNI que los pacientes que no lo sufren. No hay datos que expliquen de forma convincente este hallazgo, pero posiblemente esté en relación con una mayor dificultad respiratoria, con un aumento de la resistencia al flujo aéreo y mayor desarrollo de fatiga muscular. De hecho, los pacientes con estridor presentan mayor frecuencia respiratoria que los que no lo tienen ( $35 \pm 4$  frente a  $32 \pm 3$ ;  $p = 0,004$ ). Ni el tiempo de VM previa a la extubación ni el momento de iniciarse la IRA que motiva el inicio de la VNI se relacionan con el resultado. La mediana de horas desde la

extubación hasta el inicio de la VNI fue en ambos casos de 8 horas y la media de 10 horas. Este tiempo es muy similar al encontrado en el estudio de Esteban y cols, donde la mediana de tiempo desde la extubación hasta el inicio de la insuficiencia respiratoria era de 9 horas (375). Los fracasos de extubación que se producen tras extubaciones no programadas son frecuentes (384). En nuestra serie, los pacientes con extubación no programada el porcentaje de fracasos no difieren significativamente de los pacientes con extubación programada, alrededor del 30%. Estas cifras son muy diferentes a las halladas en una serie de 15 pacientes con extubación no programada y tratados con VNI, donde el fracaso de la VNI es del 55% (397). En este trabajo, de los 15 pacientes analizados, 4 fueron extubaciones no programadas sin haber comenzado el weaning, en todos ellos la VNI fracasó. En nuestro trabajo, de los 5 casos con extubación no programada sin haber iniciado el weaning, en dos casos se evitó la reintubación con VNI.

Ni la edad ni el género se relaciona con el resultado de la VNI en nuestros pacientes. Aunque el género no se suele relacionar con el resultado de la VNI, la edad ha sido encontrada en algunos estudios como un factor de riesgo para fracaso. En un estudio de pacientes con insuficiencia respiratoria crónica agudizada (118), el fracaso de la VNI fue 3,3 veces más frecuente el fracaso en mayores de 70 años. En otro trabajo que analiza los factores predictivos de resultado de la VNI en una amplia serie de pacientes con diferentes diagnósticos de IRA y tratados con VNI, los pacientes con fracaso, presentaban mayor edad que los que tenían éxito, pero sin alcanzar la significación estadística (389). Este hallazgo no se encuentra en nuestro trabajo donde la edad media era similar en pacientes con éxito o fracaso. Sin embargo, el nivel de gravedad, medido por cualquiera de los índices utilizados en UCI, se relaciona claramente con el resultado en numerosos estudios. Este hallazgo se ha comunicado en series generales de pacientes tanto en análisis univariante (176) como en multivariante (129,389). En nuestros pacientes, aunque el índice APACHE II no difiere entre los dos grupos de pacientes, si lo hace el índice SAPS II. También se relaciona el resultado de la VNI con otra circunstancia que está en relación con la gravedad del paciente, el síndrome de disfunción multiorgánica, que puede evaluarse también por diferentes índices de gradación. En nuestro caso utilizamos el índice SOFA por su facilidad en la medición. En los pacientes con IRA postextubación la mayor

afectación multiorgánica, que se corresponde con un SOFA máximo más elevado, es un claro predictor de fracaso de VNI (valor medio de 6,2 en casos de fracaso y 3,7 en los que la VNI es exitosa), tanto en análisis univariante como multivariante. Este hallazgo en nuestro trabajo, está en consonancia con algunas recomendaciones de contraindicación de VNI en caso de presencia de inestabilidad hemodinámica o fracaso de órgano diferente al respiratorio (61). De hecho, en nuestra serie, la presencia de shock o un menor nivel de presión arterial media al inicio de la VNI se relaciona claramente con el fracaso. Aunque en nuestra unidad la presencia de fracaso multiorgánico no es una contraindicación absoluta para VNI, hay que esperar un mayor número de fracasos de la VNI a medida que exista un mayor número de órganos disfuncionantes. Esta relación entre incremento de la gravedad del fracaso multiorgánico y el fracaso de la VNI se ha objetivado en niños con lesión pulmonar aguda, donde a medida que se suman un nuevo fallo orgánico, la posibilidad de fracaso de la VNI aumenta considerablemente (398). En adultos también se ha objetivado este hallazgo en pacientes con neumonía debido a virus H1N1 (219) y pacientes con enfermedad maligna hematológica (249).

Entre los antecedentes del paciente, únicamente dos se relacionaban con el fracaso de la VNI. Una variable claramente relacionada con el fracaso de la VNI, mediante análisis univariante, es la presencia de inmunodepresión, factor que no suele medirse en los índices de fracaso multiorgánico, pero que suele estar relacionado con mayor gravedad por su posibilidad de incrementar el número de complicaciones, sobre todo infecciosas. De hecho, las series publicadas de pacientes con IRA e inmunodepresión grave, fundamentalmente debido a neoplasia hematológica, suelen tener una alta tasa de fracaso (249). De hecho, en nuestro trabajo, la inmunodepresión permanece como un factor predictivo de resultado de la VNI en el análisis multivariante. La segunda variable que se relaciona con el pronóstico es la presencia de ONI en el paciente. Las diferentes series que han analizado a estos pacientes con fracaso respiratorio y tratados con VNI muestran un elevado porcentaje de fracasos y de mortalidad, tanto en pacientes con patología respiratoria crónica como Hipoxémica aguda (318-320).

La mayoría de los parámetros neurológicos, hemodinámicos o respiratorios al inicio de la VNI no se relaciona con el resultado de la VNI. Únicamente dos

variables al inicio de la terapia ventilatoria se relaciona con el resultado. En primer lugar, la frecuencia cardiaca es ligeramente mayor en los pacientes que van a fracasar la VNI. Sin embargo, esta mayor taquicardia es únicamente de 4 latidos por minuto de media. El segundo parámetro que se relaciona con el fracaso es la hipoxemia que muestra el paciente antes de iniciar la VNI. Los pacientes que fracasan, presentan mayor hipoxemia, medida mediante el índice PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> que los que la VNI es éxito. Este hallazgo no ha sido mostrado en otros trabajos. En el estudio multicéntrico sobre factores de riesgo para fracaso de la VNI en pacientes hipoxémicos, Antonelli y cols (129) encuentran que la PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> basal era similar en ambos grupos. En este trabajo, la hipoxemia era más severa, y los niveles de este índice de oxigenación en estos pacientes eran claramente inferiores a los de nuestro trabajo. Sin embargo, el el trabajo de Martín González y cols (389), la ratio entre PaO<sub>2</sub> y FiO<sub>2</sub> basal, antes de iniciar la VNI, era significativamente mayor en los pacientes con éxito de la VNI, aunque únicamente en el análisis univariante.

Si los parámetros al inicio de la VNI no son buenos discriminantes del resultado de la VNI, no ocurre lo mismo con estos parámetros medidos a la hora de aplicada la técnica ventilatoria. La función neurológica medida mediante la ECG no difiere entre los dos grupos. Este hallazgo es debido a la baja frecuencia de pacientes con deterioro de conciencia en esta población analizada, lo que hace que los valores de la ECG sean prácticamente normales. Los parámetros respiratorios medidos clínicamente y en la gasometría arterial difieren entre los dos grupos según el resultado de la técnica. Las más importantes en los pacientes con IRA hipoxémica son la frecuencia respiratoria y el índice de oxigenación. Ambos parámetros claramente difieren en los dos grupos de pacientes según el resultado de la técnica ventilatoria. La frecuencia respiratoria mejora en el grupo de éxito, así como el índice de oxigenación que se eleva en estos pacientes. Por tanto, se podría decir que en nuestro estudio, a la hora de iniciada la terapia ventilatoria, cuando la técnica iba a tener éxito, se experimentaba una rápida mejoría tanto de la frecuencia respiratoria, del trabajo respiratorio así como de los parámetros respiratorios mejorando la hipoxemia del paciente, manteniendo los niveles normales en la PaCO<sub>2</sub> y en el pH.. Ambos parámetros respiratorios muestran una relación con el resultado de la VNI en el análisis multivariante. El índice de oxigenación también se encuentra entre los factores predictivos independientes de

resultado de la VNI en el estudio de Antonelli y cols (129), sin embargo aunque la frecuencia respiratoria se relaciona en el análisis univariante, no lo hace en el multivariante. En la serie de Martin Gonzalez en una amplia serie de pacientes con diagnóstico heterogéneo la frecuencia respiratoria medida a las 2 horas del inicio de la VNI persiste como factor predictivo en el análisis multivariante (389).

La relación entre ventilador, parámetros utilizados y duración de la VNI con el resultado de la VNI, muestra un hallazgo importante: la utilización de ventiladores más modernos y con más recursos no se relaciona, estadísticamente, con una mayor tasa de éxito. La aplicación del modelo VISION no tiene más beneficio que la aplicación del modelo ST-D que no dispone de monitorización de curvas de presión, flujo y volumen, posibilidad de variación de la rampa inspiratoria ni de módulo de oxigenoterapia. La explicación podría venir determinada por al menos dos razones. En primer lugar, a los pacientes con IRA más graves, en los que presumiblemente hay una mayor posibilidad de fracaso, tendemos a aplicarles los ventiladores con mayor número de prestaciones. En segundo lugar, el modelo BIPAP ST-D es un ventilador que es capaz de suplir las demandas ventilatorias de los pacientes, sobre todo con IRC agudizada. Debido a estos factores, aunque con el modelo VISION el porcentaje de éxito es mayor, este no alcanza la significación estadística. Otro hallazgo que puede llevar a confusión es la relación entre los niveles de asistencia inspiratoria y espiratoria y el fracaso de la VNI. Los pacientes con fracaso de la VNI presentan niveles más elevados de IPAP y EPAP que los pacientes en los que la VNI es exitosa. Pero esto no quiere decir que la utilización de presiones de asistencia elevadas conduciría a un mayor número de fracaso, sino más bien que estos parámetros son marcadores de gravedad del proceso respiratorio, y la elevación de ambos parámetros se realiza ante la no mejoría de la situación de fracaso respiratorio. Debido a ello, a pacientes sin mejoría con VNI, con mantenimiento de la hipercapnia o empeoramiento del índice de oxigenación, intentamos mejorar el intercambio gaseoso aplicando mayores niveles de presión inspiratoria e espiratoria. Este hallazgo también se observa en la serie de casos de Chiang y cols (371). De igual forma, la duración de la VNI, tanto en días como horas, es ligeramente menor en los pacientes con éxito probablemente porque el fracaso o la no mejoría inicial



conlleva, un aumento del tiempo de tratamiento, y porque en estos pacientes con fracaso es más frecuente la presencia de ONI, en donde la no intubación conlleva a una terapia prolongada cuando el paciente no mejora, pues no cabe la posibilidad de la intubación endotraqueal.

Finalmente, en los pacientes con IRA postextubación, la aparición de complicaciones relacionadas con la VNI es más frecuente en aquellos en los que la VNI finalmente fracasa. Aunque habitualmente consideradas como menores, las complicaciones relacionadas con la VNI pueden tener mucha importancia al estar relacionada con el fracaso, al dificultar su aplicación. De hecho, el 24,7% de los pacientes con éxito las desarrollaron frente al 46,6% de los fracasos. Entre ellas destaca las lesiones cutáneas como las más frecuentes (20,4 y 37,3%, respectivamente) y que son las responsables de una inadecuada adaptación de la mascarilla a la cara del paciente por el disconfort, molestias o dolor que produce, estando perfectamente aceptado de que una buena adaptabilidad a la mascarilla, que permita al paciente sentirse cómodo, es clave para alcanzar el éxito y evitar la intubación (131). Entre el resto de complicaciones, destaca la mayor frecuencia de irritación ocular en los pacientes con fracaso de la terapia, producto de un mayor tiempo con fugas excesivas y que podrían favorecer el fracaso de la VNI. Finalmente, la infección pulmonar relacionada con la VNI es más frecuente en los pacientes con fracaso. De los 8 pacientes con neumonía nosocomial desarrollada durante la VNI, 7 de ellos se observa en el grupo de fracaso, lo cual es un hallazgo lógico. En aquellos pacientes con un deterioro del funcionalismo respiratorio y una alteración del intercambio gaseoso, la aparición de una infección en el parénquima pulmonar solo va a condicionar un mayor deterioro del intercambio gaseoso y una mayor posibilidad de fracaso. De hecho, los pacientes con neumonía nosocomial que son tratados con VNI el porcentaje de fracasos es muy elevada (129).

## **V.6. FACTORES PREDICTIVOS DE MORTALIDAD HOSPITALARIA EN PACIENTES CON IRA POSTEXTUBACIÓN**

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

Ni el año ni el mes de ingreso del paciente en la UCI se relacionan con la mortalidad hospitalaria. Aunque ambas variables muestran una amplia variabilidad en relación con el pronóstico final de los pacientes, no llega a alcanzar significación estadística.

Entre las variables relacionadas con el episodio inicial de ventilación mecánica, la etiología que motivó la intubación endotraqueal se relaciona claramente con la mortalidad. Algunas patologías con pocos números de casos presentan mortalidad cercana al 50%, y de las que presentan mayor número de casos, los pacientes con postoperatorio de abdomen, sobre todo los que se intervienen de forma urgente, presentan mayor mortalidad que los pacientes no quirúrgicos. El tipo de insuficiencia respiratoria no se relaciona con la mortalidad. Aunque los pacientes con IRA “de novo” presentan una mortalidad ligeramente superior a los pacientes que presentan IRC, esta no alcanza la significación estadísticas. Estos hallazgos son similares a los hallados en una amplia serie de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad grave tratados con VNI, la mortalidad no difería en ambos grupos de pacientes según el tipo de insuficiencia respiratoria (221). Así mismo, en los pacientes con antecedentes de IRC, la etiología de la misma tampoco se relacionaba con la mortalidad, aunque de nuevo se observa una amplia variabilidad en los porcentajes de supervivencia, siendo esta mayor en los pacientes diagnosticados de EPOC. Tampoco el tipo de weaning se relaciona con la supervivencia, aunque la mortalidad es mayor en los pacientes con weaning difícil y prolongado. Este hallazgo ha sido descrito en series generales de pacientes que analizan a pacientes

con fracaso de la extubación (335, 387). En este trabajo tampoco se encuentra una relación entre la vía aérea que el paciente presentaba en el momento de la extubación y la supervivencia. La mortalidad hospitalaria no difería estadísticamente entre los que la cánula era orotraqueal o tubo de traqueotomía. Tampoco se encuentra relacionado los días de VM previas, ni el momento de desarrollo de la IRA tras la extubación. Sin embargo, aunque sin significación estadística, los pacientes que desarrollan estridor laríngeo tienen una mortalidad menor que los pacientes que no lo presentan. Entre las causas de fracaso en la extubación, la presencia de obstrucción de la vía aérea suele asociarse a menor mortalidad que otras causas de fracaso de weaning (387). En nuestra serie, otra variable que no se relaciona con la supervivencia es la presencia de una extubación no programada. Esto puede explicarse porque la mayoría de nuestras extubaciones no programadas se han producido durante el periodo de destete y por el poco número de casos de extubaciones no programadas. Pese a ello, de los 5 casos de extubaciones sin haber iniciado el weaning, dos de ellos mueren en el hospital. La repercusión sobre la supervivencia de los pacientes con extubación no programada es una incognita. En la serie de 15 pacientes con extubación no programada, 4 de ellos sin haber iniciado el destete de la ventilación mecánica, no se comunica el pronóstico final de estos pacientes (397).

El género no se relacionan con la supervivencia. Aunque la mortalidad es ligeramente mayor en las mujeres que en los hombres, esta diferencia no alcanza significación estadística. Sin embargo, la edad sí que se relaciona con la supervivencia de los pacientes. Los pacientes fallecidos tienen un promedio de 10 años más de edad que los que sobreviven. Este hallazgo es común en los pacientes ingresados en UCI, y se observa también en estudios realizados en pacientes con fracaso de la extubación (387). Sin embargo, en una serie de pacientes con IRA de diferentes etiologías y tratados con VNI, el porcentaje de pacientes con éxito y supervivencia hospitalaria no es mayor en el grupo de mayor edad (290). La edad es un factor importante pues puede relacionarse con la comorbilidad de los pacientes, o la presencia de limitación de esfuerzo terapéutico (399). Esta variable persiste como factor de riesgo independiente de supervivencia del paciente en el análisis multivariante. A diferencia de otros estudios, en nuestros pacientes con IRA postextubación, el IMC no se relaciona con la mortalidad. Hutter y cols (400)

en una población heterogénea de pacientes con IRA encuentra que en los pacientes que fracasa la técnica ventilatoria no invasiva, el IMC era menor que en los que la técnica era exitosa, presentando una elevada mortalidad los pacientes con fracaso de la VNI. Lógicamente, la puntuación en los índices de gravedad estudiados, tanto el índice APACHE II, SAPS II y también la disfunción multiorgánica medida mediante el índice SOFA o la presencia de shock se relacionan claramente con la mortalidad. De estas variables, dos persisten relacionándose, de forma independiente, con la evolución en el análisis multivariante. Tanto el índice SAPS II, que mide la gravedad del paciente con variables medidas en las primeras 24 horas de estancia en UCI, como el índice SOFA de disfunción multiorgánica, medido de forma diaria para calcular el máximo valor desarrollado durante la estancia en UCI, se relacionan con la mortalidad (377-379). Aunque el fracaso multiorgánico en los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda, tratados con VNI, ha sido poco estudiado ya que muchos autores lo consideran una contraindicación para su utilización, los trabajos publicados en series generales de pacientes críticos ha demostrado una estrecha relación entre el grado de disfunción multiorgánica y la supervivencia hospitalaria (378,379), similar a lo que ocurre en nuestro estudio.

Entre los antecedentes y comorbilidades estudiadas, la presencia de orden de no intubación es uno de los factores más importantes que se relacionan con la supervivencia, tanto en análisis uni como multivariante. La presencia durante la estancia de orden de no intubación en un paciente aumenta la probabilidad de muerte 5,2 veces. Este hallazgo está de acuerdo con lo publicado en la literatura, donde diferentes estudios, aunque con amplia variabilidad, muestran tasas muy elevadas de mortalidad hospitalaria, como tras el alta hospitalaria, en los pacientes que reciben VNI y presentan esta limitación de esfuerzo terapéutico (319-326). Las otras dos variables que se relacionan con la supervivencia hospitalaria, el habito tabáquico activo y la presencia de cáncer no curado en el momento del ingreso en UCI, no persisten como factores independientes en el análisis multivariante.

Entre los parámetros neurológicos, hemodinámicos y respiratorios, ni la ECG ni los parámetros hemodinámicos, frecuencia cardiaca y presión arterial media, tanto al

inicio como a la hora de iniciar la terapia se relaciona significativamente con la mortalidad. Sin embargo, a nivel basal antes de iniciar la terapia ventilatoria, difieren el nivel de pH y PaCO<sub>2</sub> arterial, pero siempre en los límites de la normalidad. Aunque también difiere de forma significativa el índice de oxigenación, este solo difiere un promedio de 6 mmHg entre los que sobreviven y mueren en el hospital. En la gasometría de control a la hora de iniciada la terapia ventilatoria, la mayoría de parámetros analíticos, que miden el funcionalismo pulmonar, y la frecuencia respiratoria son significativamente peores en los pacientes que finalmente fallecen en el hospital, indicando que el fracaso en mejorar los parámetros respiratorios condiciona fracaso de la VNI y, finalmente, redundando en la evolución de los pacientes. Aunque estas variables también han sido encontradas en otros estudios como predictoras de muerte, tanto en análisis uni como multivariante, (185,206), en este trabajo no se demuestran que sean predictoras independientes de fallecimiento en el hospital mediante análisis multivariante.

En relación con el tipo de ventilador y los parámetros utilizados en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria, el tipo de ventilador se relaciona claramente con la supervivencia. Los pacientes que son ventilados mediante el ventilador VISION, presenta mayor supervivencia que los que son ventilados con otros modelos. El único paciente que es ventilado con ventilador Carina, fallece en la UCI. Aunque el ventilador VISION presenta mayor porcentaje de éxitos de la VNI con respecto al ventilador BiPAP STD, esta no alcanzaba la significación estadística. Creemos que además de un mayor porcentaje de éxitos, aunque sin diferencia estadística, el ventilador VISION aporta una mejor oxigenación y sincronía entre paciente y ventilador, que incluso en el caso de que fracase el soporte ventilatorio, hace que el estado orgánico del paciente permanezca mas “protegido” que en los casos con menor oxigenación, o donde el trabajo ventilatorio no es minimizado. Independientemente de la causa por la que en el análisis univariante el modelo BiPAP VISION se relacione con una mejor supervivencia, esta relación no se mantiene en el análisis multivariante. Además, observamos diferencias en los niveles de presión utilizados en los dos grupos de pacientes. Los pacientes que

fallecen reciben presiones más elevadas que los que viven, considerándose más unos marcadores de mal pronóstico que factores que predisponen a un peor resultado. Motivado por la necesidad de mejorar la ventilación y oxigenación de los pacientes que inicialmente no responden a la terapia, nos vemos obligados en muchas ocasiones a elevar la presiones para optimizar el tratamiento, muchas veces sin conseguirlo. El problema de la duración de la VNI es diferente. Una mayor duración de la VNI se evidencia en los pacientes que fallecen en el hospital. Y esto podría estar en relación con dos factores. Con un mayor porcentaje de pacientes con ONI en el grupo que finalmente mueren en el hospital, con lo cual a estos pacientes se les mantiene la VNI incluso con criterios claros de intubación. Pero también puede existir un retraso en la intubación en los pacientes que finalmente se reintuban y esto puede derivar en un exceso de muertes. En el ensayo clínico de Esteban (375), en el grupo con VNI y se reintubaban, había un intervalo de tiempo mayor que en los pacientes del grupo control que finalmente se reintubaban. En este trabajo se hipotetizaba sin la mayor mortalidad entre estos dos grupos de pacientes se debía, al menos en parte, a este retraso en la intubación.

Aunque el número de complicaciones por paciente difiere de forma significativa entre los pacientes que sobreviven o fallecen en el hospital, así como algunas de las complicaciones específicas (lesión cutánea e irritación ocular), éstas están en relación con la mayor duración de la VNI en los pacientes que fallecen. Si la duración media de la VNI en los pacientes que sobreviven es de 32 horas, esta se eleva a 49 horas en los pacientes que mueren en el hospital. Esta diferencia de 17 horas de media en la terapia explicaría, fácilmente, el mayor número de complicaciones en estos pacientes. Como se ha comentado, la mayor duración de la VNI en el grupo que fallece podría relacionarse con una mayor número de pacientes con orden de no intubación. En estos pacientes, el mantenimiento de la VNI se prolonga hasta la mejoría del fallo respiratorio o el fallecimiento del paciente.

Finalmente, se ha analizado la relación entre la necesidad de reingreso en UCI por nuevo episodio de insuficiencia respiratoria tras ser dado de alta a planta de

hospitalización convencional. La presentación de fracaso respiratorio tardío es un buen predictor de mortalidad. Aunque en nuestros pacientes solo se ha relacionado con la mortalidad hospitalaria en análisis univariante, este hallazgo está de acuerdo con lo comunicado por Moretti y cols (401) en su serie de pacientes con EPOC, que tras una mejoría inicial con VNI, desarrollan un nuevo episodio de insuficiencia respiratoria tras 48 horas de estabilidad respiratoria, condicionando una mortalidad muy elevada en este subgrupo de pacientes e incluso considerándose la intubación de estos pacientes, sin previo intento de soporte ventilatorio no invasivo.

Sin embargo, el factor fundamental para disminuir la mortalidad hospitalaria es el éxito de la VNI, que evita la intubación endotraqueal y las complicaciones derivadas de ellas. Mediante análisis multivariante el éxito de la VNI condiciona una posibilidad de muerte 0,079 veces menor o lo que es lo mismo 12 veces más posibilidad de supervivencia hospitalaria. Aunque la reducción de mortalidad hospitalaria con el uso de VNI solo está claramente establecida, mediante ensayos clínicos bien diseñados, en el paciente con EPOC exacerbado grave y en el edema agudo de pulmón, los datos de este trabajo apuntan en esta dirección. La asociación entre VNI exitosa y supervivencia de los pacientes ha sido establecida en varios estudios con pacientes con diversas etiologías de IRA. Así Frutos y cols (387), encuentra que los pacientes con IRA postextubación que precisan VNI, cuando esta es exitosa la mortalidad es muy baja (8%). Ferrer en un ensayo clínico de la utilización de la VNI en pacientes hipoxémicos debido a diferentes etiologías, una de las variables predictoras independientes para mortalidad a 90 días era el uso de VNI (94). De forma similar, Carrillo y cols (221), mediante análisis multivariante encuentra el fracaso de la VNI, en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad grave, como una de los factores independientes para mortalidad hospitalaria. En el trabajo multicéntrico dirigido por Gristina, la utilización inicial de VNI es factor independiente de supervivencia en pacientes con hemopatías malignas (246). Además, la mortalidad predicha por el sistema SAPS II muestra una probabilidad de muerte hospitalaria en el grupo de pacientes con éxito de la VNI del 55,9% y en los que fracasa del 71,8%, y por tanto, el cálculo de la tasa de mortalidad estandarizada muestra valores de 0,16 y 0,93, respectivamente, lo que refuerza la asociación entre supervivencia y el uso de VNI. Estos hallazgos también

se han evidenciado en una amplia serie de pacientes con VNI, donde tanto los pacientes con éxito como fracaso de la VNI muestran tasas estandarizadas de mortalidad por debajo de 1 (402).

## V.7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Nuestro trabajo presenta varias limitaciones:

- En primer lugar, la naturaleza del diseño del estudio impide afirmar con rotundidad que el tratamiento de los pacientes con IRA postextubación se puede realizar con eficacia y seguridad mediante VNI. La eficacia de este tratamiento debería de ser evaluado mediante un ensayo controlado y aleatorizado que compare VNI frente a oxigenoterapia convencional o intubación endotraqueal y ventilación convencional. Pero, posiblemente, las dificultades logísticas que implicaría realizar un estudio multicéntrico, y realizado con una sistemática muy rigurosa, donde se valore especialmente los equipos médicos y de enfermería implicados con el soporte ventilatorio no invasivo, la utilización de ventiladores e interfaz ideales para este tipo de pacientes, y la utilización de un protocolo homogéneo de utilización de la terapia ventilatoria haga muy poco probable su realización. Por otro lado, habría dudas éticas para realizar este ensayo en algunos tipos de pacientes, sobre todo los pacientes diagnosticados de EPOC o los que presenten insuficiencia cardíaca como causa de la insuficiencia respiratoria.
- En segundo lugar, este trabajo ha sido realizado en un centro y una UCI con una amplia experiencia en ventilación no invasiva. Esto puede dificultar la extrapolación de los resultados a otros centros o áreas hospitalarias con menos experiencia o recursos que la nuestra.
- Finalmente, el análisis de los factores predictivos tanto para el resultado de la técnica ventilatoria como para supervivencia hospitalaria debe de contemplarse con cierta consideración crítica. Es casi seguro que algunas



variables importantes no haya sido estudiada bien por desconocimiento o porque no son fáciles de medir en la clínica diaria en el paciente crítico. Sin embargo, las variables halladas como factores relacionados con el pronóstico son plausibles y están en consonancia con el descrito en la literatura.

Pese a la existencia de estas limitaciones creemos que no llegan a invalidar los resultados de este trabajo.



---

## **VI. CONCLUSIONES**

---



- La IRA postextubación es frecuente en los pacientes a los que se le realiza un destete de la VM invasiva, afectando al 22% de los mismos.
- La tasa de reintubaciones en nuestros pacientes se encuentra dentro de los límites considerados como óptimos.
- La IRA postextubación puede ser tratada de forma efectiva mediante ventilación no invasiva en modo BiPAP, con un porcentaje de éxito del 72%.
- La mortalidad hospitalaria de los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda y tratados con ventilación no invasiva es baja, del 19%, pese al grado severo de la insuficiencia respiratoria.
- Las complicaciones derivadas de la técnica aunque son frecuentes, en general no suelen ser graves, encontrándose dentro de lo comunicado en la literatura científica.
- Los factores independientes predictivos de éxito de la ventilación no invasiva en los pacientes con IRA postextubación son:
  - La menor gravedad de la disfunción multiorgánica medida mediante el índice SOFA.
  - La ausencia de inmunodepresión grave en los antecedentes del paciente
  - La mejoría de la frecuencia respiratoria a la hora de iniciada la VNI
  - La mejoría del índice de oxigenación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> a la hora de iniciada la VNI

- Los factores independientes predictivos de mortalidad hospitalaria en los pacientes con IRA postextubación son:
  - La mayor gravedad inicial de los pacientes medida mediante el índice SAP II.
  - La mayor gravedad de la disfunción multiorgánica medida mediante el índice SOFA máximo.
  - La presencia de orden de no intubación en los pacientes.
  - La edad más elevada de los pacientes.
  - El éxito del soporte ventilatorio no invasivo.

---

## **VII. BIBLIOGRAFÍA**

---





1.**Levy MM.** Pathophysiology of oxygen delivery in respiratory failure. Chest. 2005;128 (Suppl 2):547S-553S.

2.**Robles Ruiz J, Calvo Elipe A, Martinez Diaz MV, Rodriguez Calderón JI.** Interpretación de la gasometría arterial en patologías respiratorias agudas y en la agudizaciones de procesos crónicos. Medicine. 2011;10:5965-8.

3.**Roussos C, Koutsoukou A.** Respiratory failure. Eur Respir J. 2003;22 (Suppl 47):3-14.

4.**Grippi MA.** Respiratory failure: An overview. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM; Pack AI editors. Pulmonary diseases and disorders Vol 2. 4 ed, New York: McGraw-Hill; 2008. p. 2509- 2521.

5.**Vincent JL, Zambon M.** Why do patients who have acute lung injury/acute respirator distress syndrome die from multiple organ dysfunction syndrome?. Implications for management. Clin Chest Med. 2006;27:725-731.

6.**Benzidi Y, Robriquet L.** L'oxygénothérapie dans tous ces états ou comment administrer l'oxygène en 2014 ?. Oxygen therapy in all its forms: how to administer oxygen in 2014?. Réanimation. 2014;23:65-75.

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

8.**Sotello D, Rivas M, Mulkey Z, Nugent K.** High-flow nasal cannula oxygen in adult patients: A narrative review. Am J Med Sci. 2015;349:179-185

9.**Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, Prat G, Boulain T, Morawiec E, Cottureau A, Devaquet J, Nseir S, Razazi K, Mira JP, Argaud L, Chakarian JC, Ricard JD, Wittebole X, Chevalier S, Herbland A, Fartoukh M, Constantin JM, Tonnelier JM, Pierrot M, Mathonnet A, Béduneau G, Delétage-Métreau C, Richard JC, Brochard L, Robert R; FLORALI Study Group; REVA Network.** High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. N Engl J Med. 2015;372:2185-96.

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

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

12.**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.

13.**Lewandowski K, Metz J, Deutschmann C, Preiss H, Kuhlen R, Artigas A, Falke KJ.** Incidence, severity, and mortality of acute respiratory failure in Berlin, Germany. *Am J Respir Crit Care Med.*1995;151:1121-1125.

14.**Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, Aardal S, Thorsteinsson A, Frostell CG, Bonde J.** Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. The ARF Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.*1999;159:1849-1861.

15.**Li G, Malinchoc M, Cartin-Ceba R, Venkata CV, Kor DJ, Peters SG, Hubmayr RD, Gajic O.** Eight year trend of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.*2011;183:59-66.

16.**Villar J, Blanco J, Añón JM, Santos-Bouza A, Blanch Ll, Ambrós A, Gandía F, Carriedo D, Mosteiro F, Basaldúa S, Fernández RL, Kacmarek RM on behalf of the ALIEN Network.** The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med.*2011;37:1932-1941.

17.**Sigillito RJ, DeBlieux PM.** Evaluation and initial management of the patient in respiratory distress. *Emerg Med Clin N Am.*2003;21:239-258.

18.**Delerme M, Ray P.** Acute respiratory failure in the elderly: diagnosis and prognosis. *Age Ageing*.2008;37:251-257.

19.**Roupie E, Lepage E, Wysocki M, Fagon J-Y, Chastre J, Dreyfuss D, Mentec H, Carlet J, Brun-Buisson C, Lemaire F, Brochard L.** Prevalence, etiologies and outcome of the acute respiratory distress syndrome among hypoxemic ventilated patients. *Intensive Care Med*.1999;25:920-929.

20.**Flaatten H, Gjerde S, Guttormsen AB, Haugen O, Høivik T, Onarheim H, Aardal S.** Outcome after acute respiratory failure is more dependent on dysfunction in other vital organs than on the severity of the respiratory failure. *Critical Care*.2003;7:R72-R77.

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

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

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

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

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

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

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

28.**Afessa B, Morales IJ, Scanlon PD, Peters SG.** Prognostic factors, clinical course, and hospital outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease admitted to an intensive care unit for acute respiratory failure. *Crit Care Med.*2002;30:1610-1615.

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

30.**Barach AL, Martin J, Eckman M.** Positive pressure respiration and its application to the treatment of acute pulmonary edema. *Ann Intern Med.*1938;12:754-79.

31.**Hess DR.** The evidence for noninvasive positive-pressure ventilation in the care of patients in acute respiratory failure: a systematic review of the literature. *Respir Care.* 2004;49:810-829.

32.**Wedzicha JA, Muir JF.** Noninvasive ventilation in chronic obstructive lung disease, bronchiectasis and cystic fibrosis. *Eur Respir J.*2002; 20:777-784.

33.**Jasmer RM, Matthay MA.** Non invasive ventilation for acute respiratory failure. *J Clin Monit Comput.*2000;16:403-408.

34.**Antonelli M, Conti G.** Noninvasive positive pressure ventilation as treatment for acute respiratory failure in critically ill patients. *Crit Care.*2000;4:15-22.

35.**Rabatin JT, Gay PC.** Noninvasive ventilation. *Mayo Clin Proc.*1999;74:817-820.

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

37.**Cuvelier A, Muir JF.** Noninvasive ventilation and obstructive lung diseases. Eur Respir J.2001;17:1271-1281.

38.**Arroliga AC.** Noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure: does it improve outcomes? Cleve Clin J Med.2001;68:677-680.

39.**Másip J.** Ventilación mecánica no invasiva en el edema agudo de pulmón. Rev Esp Cardiol 2001;54:1023-1028.

40.**Brochard L, Mancebo J, Elliott MW.** Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. Eur Respir J.2002;19:712-721.

41.**Hore CT.** Non-invasive positive pressure ventilation in patients with acute respiratory failure. Emergency Medicine.2002;14:281-295.

42.**Acton RD, Hotchkiss JR, Jr., Dries DJ.** Noninvasive ventilation. J Trauma.2002;53: 593-601.

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

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

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

- 46.**Hill NS.** Noninvasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care*.2004;49:72-87.
- 47.**Majid A, Hill NS.** Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Curr Opin Crit Care*.2005;11:77-81.
- 48.**Antonelli M, Pennisi MA, Montini L.** Clinical review: Noninvasive ventilation in the clinical setting experience from the past 10 years. *Critical Care*.2005;9:98-103.
- 49.**Peñuelas O, Frutos-Vivar F, Esteban A.** Noninvasive positive-pressure ventilation in acute respiratory failure. *CMAJ*.2007;177:1211-1218.
- 50.**Ambrosino N, Vaghegini G.** Noninvasive positive pressure ventilation in the acute care setting: where are we?. *Eur Respir J*.2008;31:874-886.
- 51.**Kallet RH.** Noninvasive ventilation in acute care: controversies and emerging concepts. *Respir Care*.2009;54:259 -263.
- 52.**Nava S, Navalesi P, Carluci A.** Non-invasive ventilation. *Minerva Anesthesiol*.2009; 75:31-36.
- 53.**Nava S, Hill NS.** Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet*. 2009;374:250-259.
- 54.**Conti G, Costa R.** Noninvasive ventilation in patients with hypoxemic, nonhypercapnic acute respiratory failure. *Clin Pulm Med*.2011;18:83-87.
- 55.**Ambrosino N, Guarracino F.** Unusual applications of noninvasive ventilation. *Eur Respir J*.2011;38:440-449.

56.-**Boldrini R, Fasano L, Nava S.** Noninvasive mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care.*2012;18:48-53.

57.**McNeill GBS, Glossop AJ.** Clinical applications of non-invasive ventilation in critical care. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain.*2012;12:33-37.

58.**Ambrosino N.** Should we perform noninvasive ventilation anywhere?. *Expert Rev Respir Med.*2012;6:131-133.

59.Brochard L, Lefebvre JC, Cordioli RL, Akoumianaki E, Richard JC. Noninvasive ventilation for patients with hypoxemic acute respiratory failure. *Semin Respir Crit Care Med.*2014;35:492-500.

60.Ferrer M, Torres A. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Curr Opin Crit Care.*2015;21:1-6.

61.**International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute Respiratory failure.** *Am J Respir Crit Care Med.*2001;163:283-291.

62.**Royal College of Physicians, British Thoracic Society, Intensive Care Society.** Chronic obstructive pulmonary disease: non-invasive ventilation with bi-phasic positive airways pressure in the management of patients with acute type 2 respiratory failure. Concise Guidance to Good Practice series, No 11. London RCP, 2008. <https://www.rcplondon.ac.uk/sites/default/files/concise-niv-in-copd-2008.pdf>.

(consultado 15-5-2015).

63.**Keenan SP, Sinuff T, Burns KEA, Muscedere J, Kutsogiannis J, Mehta S, Cook DJ, Ayas N, Adhikari NKJ, Hand L, Scales DC, Pagnotta R, Lazorsky L, Rocker G, Dias S, Laupland K, Sanders K, Dodek P as the Canadian Critical Care Trials Group / Canadian Critical Care Society Noninvasive Ventilation Guidelines Group.** Clinical practice guidelines for the use of noninvasive positive-pressure ventilation and noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting. *CMAJ.*2011;183:E195-E214.

64.**Pierson DJ.** History and epidemiology of noninvasive ventilation in the acute care setting. *Respir Care.*2009;54:40-50.

65. **Maheshwari V, Paioli D, Rothaar R, Hill NS.** Utilization of noninvasive ventilation in acute-care hospitals: a regional survey. *Chest*.2006;129:1226-1233.
66. **Devlin JW, Nava S, Fong JJ, Bahhady I, Hill NS.** Survey of sedation practices during noninvasive positive-pressure ventilation to treat acute respiratory Failure. *Crit Care Med*.2007;35:2298-2302.
67. **Metnitz PGH, Metnitz B, Moreno RP, Bauer P, Sorbo LD, Hoermann C, Carvalho SA, Ranieri VM.** Epidemiology of mechanical ventilation: Analysis of the SAPS 3 Database. *Intensive Care Med*.2009;35:816–825.
68. **Linko R, Okkonen M, Pettilä V, Perttilä J, Parviainen I, Ruokonen E, Tenhunen J, Ala-Kokko T, Varpula T; FINNALI-study group.** Acute respiratory failure in intensive care units. FINNALI: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*.2009;35:1352-61.
69. **Fernandez Vivas M, Gonzalez Diaz G, Caturla Such J, Delgado Vilchez FJ, Serrano Simon JM, Carrillo Alcaraz A, Vaya Moscardo J, Galcera Tomas J, Jaime Sanchez FA, Solera Suarez M.** Utilización de la ventilación no invasiva en la insuficiencia respiratoria aguda. Estudio multicéntrico en unidades de cuidados intensivos. *Med Intensiva*.2009;33:153-60.
70. **Crimi C, Noto A, Princi P, Esquinas A, Nava S.** A European survey of noninvasive ventilation practices. *Eur Respir J*.2010;36:362–369.
71. **Templier F, Labastire L, Pes P, Bethier F, Le Conte P, Thys F.** Noninvasive ventilation use in French out-of-hospital settings: a preliminary national survey. *American Journal of Emergency Medicine*.2012;30:765-9.
72. **Roberts CM, Stone RA, Buckingham RJ, Pursey A, Lowe D, On behalf of the National Chronic Obstructive Pulmonary Disease Resources and Outcomes Project (NCROP) implementation group.** Acidosis, non-invasive ventilation and mortality in hospitalised COPD exacerbations. *Thorax*.2011;66:43-48.



73.**Demoule A, Chevret S, Carlucci A, Kouatchet A, Jaber S, Meziani F, Schmidt M, Schnell D, Clergue C, Aboab J, Rabbat A, Eon B, Guérin C, Georges H, Zuber B, Dellamonica J, Das V, Cousson J, Perez D, Brochard L, Azoulay E, VNI Study Group; REVA Network (Research Network in Mechanical Ventilation).** Changing use of noninvasive ventilation in critically ill patients: trends over 15 years in francophone countries. *Intensive Care Med.* 2016;42:82-92.

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

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

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

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

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

79.**Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS.** Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:1799-806.

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

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

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

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

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

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

86.-**Angus RM, Ahmed AA, Fenwick LJ, Peacock AJ.** Comparison of the acute effects on gas exchange of nasal ventilation and doxapram in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*.1996;51:1048-1050.

87.**Celikel T, Sungur M, Ceyhan B, Karakurt S.** Comparison of noninvasive positive pressure ventilation with standard medical therapy in hypercapnic acute respiratory failure. *Chest*.1998;114:1636-1642.

88.**Meduri GU, Conoscenti CC, Menashe P, Nair S.** Noninvasive face mask ventilation in patients with acute respiratory failure. *Chest*.1989;95:865-870.

89.**Elliott MW, Steven MH, Phillips GD, Branthwaite MA.** Non-invasive mechanical ventilation for acute respiratory failure. *BMJ*.1990;300:358-360.

90.**Pennock BE, Kaplan PD, Carlin BW, Sabangan JS, Magovern JA.** Pressure support ventilation with a simplified ventilatory support system administered with a nasal mask in patients with respiratory failure. *Chest*.1991;100:1371-1376.

91.**Chevrolet JC, Jolliet P, Abajo B, Toussi A, Louis M.** Nasal positive pressure ventilation in patients with acute respiratory failure. Difficult and time consuming procedure for nurses. *Chest*.1991;100:775-782.

92.**Meduri GU, Abou-Shala N, Fox RC, Jones CB, Leeper KV, Wunderink RG.** Noninvasive face mask mechanical ventilation in patients with acute hypercapnic respiratory failure. *Chest*.1991;100:445-454.

93.**Meduri GU, Turner RE, Abou-Shala N, Wunderink R, Tolley E.** Noninvasive positive pressure ventilation via face mask. First-line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. *Chest*.1996;109:179-193.

94.**Ferrer M, Esquinas A, León M, González G, Alarcón A, Torres A.** Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*.2003;168:1438-1444.

95.**Delclaux C, L'Her E, Alberti C, Mancebo J, Abroug F, Conti G, Guérin C, Schortgen F, Lefort Y, Antonelli M, Lepage E, Lemaire F, Brochard L.** Treatment of Acute Hypoxemic Nonhypercapnic Respiratory Insufficiency With Continuous Positive Airway Pressure Delivered by a Face Mask: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*.2000;284:2352-2360.

96.**Lin M, Yang YF, Chiang HT, Chang MS, Chiang BN, Cheitlin MD.** Reappraisal of continuous positive airway pressure therapy in acute cardiogenic pulmonary edema. Short-term results and long-term follow-up. *Chest*.1995;107:1379-1386.

97.**Másip J, Betbese A, Paez J, Vecilla F, Cañizares R, Padró J, Paz M, Otero J, Ballús J.** Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomised trial. *Lancet*.2000;356:2126-2132.

98. **Nava S, Carbone G, DiBattista N, Bellone A, Cosentini R, Marengo M, Giostra F, Borasi G, Groff P.** Noninvasive ventilation in cardiogenic pulmonary edema: a multicenter randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.*2003;168:1432-1437.
99. **Nadar S, Prasad N, Taylor RS, Lip GY.** Positive pressure ventilation in the management of acute and chronic cardiac failure: a systematic review and metaanalysis. *Int J Cardiol.*2005;99:171-185.
100. **Thorens JB, Ritz M, Reynard C, Righetti A, Valloton M, Faure I, Kyle U, Jolliet P,** Haemodynamics and endocrinological effects of no invasive mechanical ventilation in respiratory failure. *Eur Respir J.*1997;10:2553-2559.
101. **Philip-Joet FF, Paganelli FF, Hervé L, Duran AF, Saadjian AY.** Hemodynamics effects of bilevel nasal positive airway pressure ventilation in patients with heart failure. *Respiration.*1999;66:136-143.
102. **Bendjelid K, Schutz N, Suter PM, Fournier G, Jacques D, Fareh S, Romand JA.** Does continuous positive airway pressure by face mask improve patients with acute cardiogenic pulmonary edema due to left ventricular diastolic dysfunction? *Chest* 2005; 127:1053-1058.
103. **Scala R, Naldi M.** Ventilators for noninvasive ventilation to treat acute respiratory failure. *Respir Care.*2008;53:1054-80.
104. **Chatburn RL.** Which Ventilators and modes can be used to deliver noninvasive ventilation?. *Respir Care.*2009;54:85-97.
105. **Rabec C, Rodenstein D, Leger P, Rouault S, Perrin C, Gonzalez-Bermejo J on behalf of the SomnoNIV group.** Ventilator modes and settings during non-invasive ventilation: effects on respiratory events and implications for their identification. *Thorax.*2011;66:170-178.
106. **Katz JA, Marks JD.** Inspiratory work with and without continuous positive airway pressure in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology.*1985;63:598-607.

107.**Rasanen J, Vaisanen IT, Heikkila J, Nikki P.** Acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and respiratory failure. The effects of continuous positive airway pressure. *Chest*.1985;87:158-62.

108.**Masip J.** Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Curr Opin Crit Care*.2008;14:531-536.

109.**Lim TK.** Effect of nasal-CPAP on patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Singapore Med J*.1990;31:233-237.

110.**Chiumello D, Esquinas AM, Moerer O, Terzi N.** A systematic technical review of the systems for the continuous positive airway pressure. *Minerva Anesthesiol*.2012; 78:1385-93.

111.**Templier F, Dolveck F, Baer M, Chauvin M, Fletcher D.** 'Boussignac' continuous positive airway pressure system: practical use in a prehospital medical care unit. *Eur J Emerg Med*.2003;10:87-93.

112.**Bellani G, Foti G, Spagnolli E, Castagna L, Patroniti N, Pesenti A.** An improved Boussignac device for the delivery of non-invasive CPAP: the SUPER-Boussignac. *Intensive Care Med*.2009;35:1094-1099.

113.**Ferrero G.** Modos ventilatorios en ventilación no invasiva. *Rev Chil Enf Respir*.2008;24:240-250.

114.**Pluym M, Kabir AW, Gohar A.** The use of volume-assured pressure support noninvasive ventilation in acute and chronic respiratory failure: a practical guide and literature review. *Hosp Pract*.2015;43:299-307.

115.**Linton DM.** Cuirass ventilation: A review and update. *Crit Care Resusc*. 2005;7:22-28.

116. **Hill NS, Redline S, Carskadon MA, Curran FJ, Millman RP.** Sleep-disordered breathing in patients with Duchenne muscular dystrophy using negative pressure ventilators. *Chest*.1992;102:1656-1662.
117. **Corrado A, Confalonieri M, Marchese S, Mollica C, Vilella G, Gorini M, Della Porta R.** Iron lung vs mask ventilation in the treatment of acute on chronic respiratory failure in COPD patients. A multicenter study. *Chest*.2002;121:189-195.
118. **Corrado A, De Paola E, Gorini M, Messori A, Bruscoli G, Nutini S, Tozzi D, Ginanni R.** Intermittent negative pressure ventilation in the treatment of hypoxic hypercapnic coma in chronic respiratory insufficiency. *Thorax*.1996;51:1077-1082.
119. **Corrado A, Gorini M, Melej R, Baglioni S, Mollica C, Vilella G, Consigli GF, Dottorini M, Bigioni D, Toschi M, Eslami A.** Iron lung versus mask ventilation in acute exacerbation of COPD: a randomized crossover study. *Intensive Care Med*.2009;35:648-655.
120. **Younes M, Puddy A, Roberts D, Light RB, Quesada A, Taylor K, Oppenheimer L, Cramp H.** Proportional assist ventilation. Results of an initial clinical trial. *Am Rev Respir Dis*.1992;145:121-9.
121. **Ambrosino N, Rossi A.** Proportional assist ventilation (PAV): a significant advance or a futile struggle between logic and practice? *Thorax*.2002;57:272-276.
122. **Fernández Vivas M, Caturla Such J, González de la Rosa J, Acosta Escribano J, Alvarez Sanchez B, Canovas Robles J.** Noninvasive pressure support versus proportional assist ventilation in acute respiratory failure. *Intensive Care Med*.2003;29:1126-1133.
123. **Rusterholtz T, Bollaert PE, Feissel M, Romano-Girard F, Harlay ML, Zaehring M, Dusang B, Sauder P.** Continuous positive airway pressure vs. proportional assist ventilation for noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Intensive Care Med*.2008;34:840-846.

124.**Moerer O, Beck J, Brander L, Costa R, Quintel M, Slutsky AS, Brunet F, Sinderby C.** Subject-ventilator synchrony during neural versus pneumatically triggered non-invasive helmet ventilation. *Intensive Care Med.*2008;34:1615-1623

125.**Cammarota G, Olivieri C, Costa R, Vaschetto R, Colombo D, Turucz E, Longhini F, Della Corte F, Conti G, Navalesi P.** Noninvasive ventilation through a helmet in postextubation hypoxemic patients: physiologic comparison between neutrally adjusted ventilatory assist and pressure support ventilation. *Intensive Care Med.*2011;37:1943-1950.

126.**Scala R.** Ventilators for noninvasive mechanical ventilation. In: Antonio M. Esquinas editor. *Noninvasive Mechanical Ventilation. Theory, equipment and clinical applications.* Berlin: Springer-Verlag Berlin;2010. p. 27-38.

127.**Ueno Y, Nakanishi N, Oto J, Imanaka H, Nishimura M.** A bench study of the effects of leak on ventilator performance during noninvasive ventilation. *Respir Care.*2011;56:1758-1764.

128.**British Thoracic Society Standards of Care Committe.** Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *BTS Guideline. Thorax.*2002;57:192-211.

129.**Antonelli M, Conti G, Moro ML, Esquinas A, González-Díaz G, Confalonieri M, Pelaia P, Principi T, Gregoretti C, Beltrame F, Pensini MA, Arcangeli A, Proietti R, Passariello M, Meduri GU.** Predictors of failure of noninvasive positive ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med.*2001;27:1718-1728.

130.**Nava S, Navalesi P, Gregoretti G.** Interfaces and humidification for non-invasive mechanical ventilation. *Respir Care.*2009;54:71-82.

131.**Antón A, Tárrega J, Giner J, Gúell R, Sanchis J.** Acute Physiologic Effects of nasal and full-face masks during noninvasive positive-pressure ventilation in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care.*2003;48:922-925.

132.**Kwork H, McCormack, Cece R, Hourchens J, Hill NS.** Controlled trial of oronasal versus nasal mask ventilation in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med.*2003;31:468-473.

133.**Alcantara Holanda M, Coelho Reis R, Paiva Winkeler GF, Branco Fortaleza SC, De Oliveira Lima GF, Barros Pereira ED.** Influence of total face, facial and nasal masks on short-term adverse effects during non-invasive ventilation. *J Bras Pneumol.*2009; 35:164.173.

134.**Chacur FH, Vilella LM, Gonçalves Fernandes C, Oliveira Lazzarini LC.** The total face mask is more comfortable than the oronasal mask in noninvasive ventilation but is not associated with improved outcome. *Respiration.*2011;82:426-430.

135.**Cuvelier A, Pujol W, Pramil S, Molano LC, Viacroze C, Muir JF.** Cephalic versus oronasal mask for noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure. *Intensive Care Med.*2009;35:519-526.

136.**Ozsancak O, Sidhom SS; Liesching TN, Howard W, Hill NS.** Evaluation of the total face mask for noninvasive ventilation to treat acute respiratory failure. *Chest.*2011;139:1034-41.

137.**Fratlicelli AT, Lellouche F, L'Her E, Taillé S, Mncebo J, Brochard L.** Physiological effects of different interfaces during non-invasive ventilation for acute respiratory failure. *Crit Care Med.*2009;37:939-945.

138.**Girault C, Briel A, Benichou J, Hellot MF, Dachraoui F, Tamion F, Bonmarchand G.** Interface strategy during non-invasive positive pressure ventilation for hypercapnic acute respiratory failure. *Crit Care Med.*2009;37:124-131.

139.**Antonelli M, Conti G, Pelosi P, Gregoretti C, Pennisi MA, Costa R, Severgnini P, Chiaranda M, Proietti R.** New treatment of acute hypoxemic respiratory failure: noninvasive pressure support ventilation delivered by helmet-a pilot controlled trial. *Crit Care Med.*2002;30:602-608.



140. **Cavaliere F, Conti G, Costa R, Proietti R, Sciuto A, Masieri S.** Noise exposure during noninvasive ventilation with a helmet, a nasal mask, and a facial mask. *Intensive Care Med.*2004 30:1755–1760.

141. **Antonelli M, Pennisi MA, Pelosi P, Gregoretto C, Squadrone V, Rocco V, Cecchini L, Chiumello D, Severgnini P, Proietti R, Navalesi P, Conti G.** Noninvasive positive pressure ventilation using a helmet in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. A feasibility study. *Anesthesiology.*2004;100:16–24.

142. **Antonaglia V, Ferluga M, Molino R, Lucangelo U, Peratoner A, Roman-Pognuz E, De Simoni L, Zin WA.** Comparison of noninvasive ventilation by sequential use of mask and helmet versus mask in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A preliminary study. *Respiration.*2011;82:148–154.

143. **Costa R, Navalesi P, Spinazzola G, Rossi M, Cavaliere F, Antonelli M, Proietti R, Conti G.** Comparative evaluation of different helmets on patient–ventilator interaction during noninvasive ventilation. *Intensive Care Med.*2008;34:1102–1108.

144. **Plaisance P, Pirracchio R, Berton C, Vicaut E, Payen D.** A randomized study of out-of-hospital continuous positive airways pressure for acute cardiogenic pulmonary oedema: physiological and clinical effects. *Eur Heart J.*2007;28:2895-2901.

145. **Squadrone V, Cocha M, Cerutti E, Schellino MM, Biolino P, Occella P, Belloni G, Vilianis G, Fiore G, Cavallo F, Ranieri VM.** Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia: a randomized controlled trial. *JAMA.*2005;293:589-95.

146. **Conti G, Cavaliere F, Costa R, Craba A, Catarci S, Festa V, Proietti R, Antonelli M.** Noninvasive positive-pressure ventilation with different interfaces in patients with respiratory failure after abdominal surgery: a matched-control study *Respir Care.*2007;52:1463–1471.

147. **Consentini R, Brambilla AM, Aliberti S, Bignamini A, Nava S, Maffei A, Martinotti R, Tarsia P, Monzani V, Pelosi P.** Helmet continuous positive airway pressure vs oxygen

therapy to improve oxygenation in community-acquired pneumonia: a randomized, controlled trial. *Chest* 2010;138:114-120.

148.**Principi T, Pantanetti S, Catani F, Elisei D, Gabbanelli V, Pelaia P, Leon P.** Noninvasive continuous positive airways pressure delivered by Helmet in hematological malignancy patients with hypoxemic acute respiratory failure. *Intensive Care Med.*2004;30:147-150.

149.**Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, Hall JS, Kress JP.** Effect of noninvasive ventilation delivered by helmet vs face mask on the rate of endotracheal intubation in patients with acute respiratory distress syndrome: A Randomized Clinical Trial *JAMA.*2016 Jun 14;315(22):2435-41

150.**Keenan S, Gregor J, Sibbald WJ, Cook DJ, Gafni A.** Noninvasive positive pressure ventilation in the setting of severe, acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: More effective and less expensive. *Crit Care Med.*2000;28:2094–2102.

151.**Bakke SA, Botker MT, Riddervold IS, Kirkegaard H, Christensen EF.** Continuous positive airway pressure and noninvasive ventilation in prehospital treatment of patients with acute respiratory failure: a systematic review of controlled studies. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2014. 22;22:69.

152.**Allison MG, Winters ME.** Noninvasive Ventilation for the Emergency Physician. *Emerg Med Clin North Am.* 2016;34:51-62.

153.**Abou-Sala N, Meduri GU.** Non invasive mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *Crit Care Med.*1996;24:705-715.

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

155.**Carron M, Freo U, BaHamam 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.

156.**Esquinas AM, Scala R, Sorosky A, BaHammam A, De Klek A, Valipour A, Chiumello D, Martin C, Holland A.** Clinical review: Humidifiers during non-invasive ventilation-key topics and practical implications. *Crit Care*.2012;16:203-209.

157.**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.

158.**Liu J, Duan J, Bai L, Zhou L.** Noninvasive Ventilation Intolerance: Characteristics, Predictors, and Outcomes. *Respir Care*.2016;61:277-84.

159.**Charlesworth M, Elliot MW, Holmes JD.** Noninvasive positive pressure ventilation for acute respiratory failure in delirious patients: understudied, underreported, or underappreciated?. A systematic review and meta-analysis. *Lung*.2012;190:597-603.

160.**Murias G, Lucangelo U, Blanch L.** Patient-ventilator asynchrony. *Curr Opin Crit Care*. 2016;22:53-9.

161.**Vignaux L, Vargas F, Roeseler J, Tassaux D, Thille AW, Kossowsky MP, Brochard L, Joliet P.** Patient-ventilator asynchrony during non-invasive ventilation for acute respiratory Failure: a multicenter study. *Intensive Care Med*.2009;35:840-846.

162.**Racca F, Appendini L, Gregoretti C, Stra E, Patessio A, Donner CF, Ranieri VM.** Effectiveness of mask and helmet interfaces to deliver noninvasive ventilation in a human model of resistive breathing. *J Appl Physiol*.2005;99:1262-1271.

163.**Hurst JR, Polkey MI, Goldstraw P, Yung B.** Oesophagopleural fistula as a novel cause of failed non-invasive ventilation. *Thorax*.2003;58:642-643.

164.**De Keulenaer BL, De Backer A, Schepens DR, Daelemans R, Wilmer A, Malbrain MLNG.** Abdominal compartment syndrome related to noninvasive ventilation. *Intensive Care Med*.2003;29:1177-1181.

165.**Caples SM, Gay PC.** Noninvasive positive pressure ventilation in the intensive care unit: a concise review. *Crit Care Med.*2005;33:2651-2658.

166.**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.

167.**Plant PK, Owen JL, Elliot MW.** One year period prevalence study of respiratory acidosis in acute exacerbations of COPD: implications for the provision of non-invasive ventilation and oxygen administration. *Thorax.*2000;55:550-554.

168.**Scala R, Naldi M.** La ventilación no invasiva con presión positiva en la insuficiencia respiratoria aguda hipercapnica: diez años de experiencia clínica de una unidad de terapia semiintensiva respiratoria. *Rev Cienc Salud.*2007;5:7-23.

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

170.**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.

171.**Fernández Guerra J, López Campos Bodineai JL, Perea-Milla Lopez E, Pons Pellicer J, Rivera Irigoín R, Moreno Arrastio LF.** Metaanálisis de la eficacia de la ventilación no invasiva en la exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Med Clin (Barc).*2003;120:281-286.

172.**Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, Hill NS.** Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from noninvasive positive-pressure ventilation?. A systematic review of the literature. *Ann Intern Med.*2003;138:861-870.

173.**McCurdy B.** Noninvasive Positive Pressure Ventilation for Acute Respiratory Failure Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): An Evidence-Based Analysis. Ontario Health Technology Assessment Series.2012;12:1-102.

174.**Chandra D, Stamm JA, Taylor B, Ramos RM, Satterwhite L, Krishnan JA, Mannino D, Scirba FC, Holguín F.** Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998–2008. Am J Respir Crit Care Med.2012;185:152–159.

175.**Davidson AC, Banham S, Elliott M, Kennedy D, Gelder C, Glossop A, Church AC, Creagh-Brown B, Dodd JW, Felton T, Foëx B, Mansfield L, McDonnell L, Parker R, Patterson CM, Sovani M, Thomas L, BTS Standards of Care Committee Member, British Thoracic Society/Intensive Care Society Acute Hypercapnic Respiratory Failure Guideline Development Group, On behalf of the British Thoracic Society Standards of Care Committee.** BTS/ICS guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults. Thorax 2016;71:ii1–ii35.

176.**Barbe F, Togores B, Rubí M, Pons S, Maimö A, Agustí AG.** Noninvasive ventilatory support does not facilitate recovery from acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J.1996;9:1240-5.

177.**Keenan SP, Powers CE, McCormack. CE.** Noninvasive positive pressure ventilation in patients with milder chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a randomized controlled trial. Respir Care.2005;50:610-616.

178.**Pastaka C, Kastikas K, Karetsi E, Tsolaki V, Antoniadou I, Gourgoulianis KI.** Non-invasive ventilation in chronic hypercapnic COPD patients with exacerbation and a pH of 7.35 and higher. Eur J Intern Med.2007;18:524-30.

179.**Plant PK, Owen JL, Elliott MW.** Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. Lancet.2000;355:1931-1935.

180.**Carrera M, Marín JM, Antón A, Chiner E, Alonso ML, Masa JF, Marrades R, Sala E, Carrizo S, Giner J, Gomez-Merino E, Teran J, Disdier C, Agustí AGN, Barbé F.** A

controlled trial of noninvasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Crit Care*.2009;24:473.7-14.

181.**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

182.**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.

183.**Belenguer-Muncharaz A, Mateu-Campos ML, Rodríguez-Portillo J, Catalán-Monzón I, Ferrándiz-Selles A, Albert-Rodrigo L, Cebrián-Graullera G.** Effectiveness of noninvasive ventilation in very severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Minerva Pneumol* 2016;55:7-14.

184.**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.

185.**Confalonieri M, Garuti G, Cattaruzza MS, Osborn JF, Antonelli M, Conti G, Kodric M, Resta O, Marchese S, Gregoretta C, Rossi A.** A chart of failure risk for noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbation. *Eur Respir J*.2005;25:348-355.

186.**Jolliet P, Tassaux D, Thouret JM, Chevrolet JC.** Beneficial effects of helium-oxygen vs. air-oxygen non-invasive pressure support in decompensated COPD patients. *Crit Care Med*.1999;27:2422–2429.

187.**Jaber S, Fodil R, Carlucci A, Boussarsar M, Pigeot J, Lemaire F, Hart A, Lofaso F, Osabay D, Brochard L.** Noninvasive ventilation with helium-oxygen in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*.2000;161:1191–1200.

188.**Jolliet P, Tassaux D, Roeseler J, Burdet L, Broccard A, D'Hoore W, Borst F, Reynaert M, Schaller MD, Chevrolet JC.** Helium-oxygen versus air-oxygen noninvasive pressure support in decompensated chronic obstructive disease: A prospective, multicenter study. *Crit Care Med.*2003;31:878-884.

189.**Chakrabarti B, Sulaiman MI, Davies L, Calverley PM, Warburton CJ, Angus RM.** A study of patient attitudes in the United Kingdom toward ventilatory support in chronic obstructive pulmonary disease. *J Palliat Med.*2009;12:1029-1035.

190.**Vaudan S, Ratano D, Beuret P, Hauptmann J, Contal O, Garin N.** Impact of a Dedicated Noninvasive Ventilation Team on Intubation and Mortality Rates in Severe COPD Exacerbations. *Respir Care.* 2015;60:1404-8.

191.**Hoo GW.** The Role of Noninvasive Ventilation in the Hospital and Outpatient Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015;36:616-29.

192.**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.

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

194.**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.

195.**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.

196. **Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J; 3CPO Trialists.** Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med.*2008;359:142-151.
197. **Mehta S, Hakeem A, Keenam SP.** Noninvasive ventilation in patients with acute cardiogenic pulmonary edema. *Respir Care.*2009;54:186-195.
198. **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.
199. **Vital FM, Ladeira MT, Atallah AN.** Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane Database Syst Rev.*2013 May 31;5:CD005351.
200. **Mehta S, Jay GD, Woolart RH, Hipona RA, Connolly EM, Cimini DM, Drinkwine JH, Hill NS.** Randomized, prospective trial of bilevel versus continuous positive airway pressure in acute pulmonary edema. *Crit Care Med* 1997;25:620.628.
201. **Sharon A, Shpirer I, Kaluski E, Moshkovitz Y, Milovanov O, Polak R, Blatt A, Simovitz A, Shaham O, Faigenberg Z, Metzger M, Stav D, Yogev R, Golik A, Krakover R, Vered Z, Cotter G.** High-dose intravenous isosorbide-dinitrate is safer and better than Bi-PAP ventilation combined with conventional treatment for severe pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol.*2000;36:832-837.
202. **Rusterholtz T, Kempf J, Berton C, Gayol S, Tournoud C, Zaehring M, Jaeger A, Sauder P.** Noninvasive pressure support ventilation (NIPSV) with face mask in patients with acute cardiogenic pulmonary edema (ACPE). *Intensive Care Med.*1999;25:21-28.
203. **Bellone A, Monari A, Cortellaro F, Vettorello M, Arlatu S, Cohen D.** Myocardial infarction rate in acute pulmonary edema: noninvasive pressure support ventilation versus continuous positive airway pressure. *Crit Care Med.*2004;32:1860–1865.
204. **Ferrari G, Olliveri F, De Filippi G, Milan A, Apra F, Bocuzzi A, Converso M, Navalesi P.** Noninvasive positive airway pressure and risk of myocardial infarction in acute cardiogenic pulmonary edema: continuous positive airway pressure vs noninvasive positive pressure ventilation. *Chest.*2007;132:1804–1809.



205.**Agarwal R, Aggarwal A N, Gupta D.** Is noninvasive pressure support ventilation as effective and safe as continuous positive airway pressure in cardiogenic pulmonary oedema?. Singapore Med J.2009;50:595-603.

206.**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.

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

208.**Ducros L, Logeart D, Vicaut E, Henry P, Plaisance P, Collet JP, Broche C, Gueye P, Vergne M, Goetgheber D, Pennee PY, Belpomme V, Tartiere JM, Lagarde S, Placente M, Fievet ML, Montalescot G, Payen D on behalf of the CPAP collaborative study group.** CPAP for acute cardiogenic pulmonary oedema from out-of-hospital to cardiac intensive care unit: a randomized multicentre study. Intensive Care Med. 2011;37:1501-1509.

209.**Frontin P, Bounes V, Houzé-Cerfon CH, Charpentier S, Houzé-Cerfon V, Ducassé JL.** Continuous positive airway pressure for cardiogenic pulmonary edema: a randomized study. Am J Emerg Med.2011;29:775-781.

210.**Ferrari G, Milan A, Groff P, Pagnozzi F, Mazzone M, Molino P, Apra F.** Continuous positive airway pressure vs pressure support ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: a randomized trial. J Emerg Med.2010;39:676-684.

211.**Nouira S, Boukef R, Bouida W, Kerkeni W, Beltaief K, Boubaker L, Grissa MH, Trimech MN, Boussarsar H, Marghli S, Ltaief M.** Non-invasive pressure support ventilation and CPAP in cardiogenic pulmonary edema: a multicenter randomized study in the emergency department. Intensive Care Med.2011;37:249-256.

- 212.**L'Her E.** Is the noninvasive ventilatory mode of importance during cardiogenic pulmonary edema. *Intensive Care Med.*2011;37:190-192.
- 213.**Collins S, Peacock F, Lindenfeld J.** Acute heart failure guidelines: moving in the right direction?. *Ann Emerg Med.*2011; 57:29-30.
- 214.**Wysocki M, Tric L, Wolf MA, Millet H, Herman B.** Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. A randomized comparison with conventional therapy. *Chest.*1995;107:761-768.
- 215.**Honrubia T, García López FJ, Franco N, Más M, Guevara M, Daguerre M, Alía I, Algora A, Galdos P and on Behalf of the EMVIRA Investigators.** Noninvasive vs conventional mechanical ventilation in acute respiratory failure: a multicenter, randomized controlled trial. *Chest.*2005;128:3916-3924.
- 216.**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.
- 217.**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.
- 218.**Murad A, Li PZ, Dial S, Shahin J.** The role of noninvasive positive pressure ventilation in community-acquired pneumonia. *J Crit Care.*2015;30:49-54.
- 219.**Masclans JR, Pérez M, Almirall J, Lorente L, Marqués A, Socías L, Vidaur L, Rello J; H1N1 GTEI/SEMICYUC Investigators.** Early non-invasive ventilation treatment for severe influenza pneumonia. *Clin Microbiol Infect.*2013;19:249-56.
- 220.**Nicolini A, Tonveronachi E, Navalesi P, Antonelli M, Valentini I, Melotti RM, Pigna A, Carrassi A, Righini P, Ferrari Bravo M, Pelosi P, Nicoli F, Cosentini R, Vaschetto R, Faenza S, Nava S.** Effectiveness and predictors of success of noninvasive ventilation during H1N1 pandemics: a multicenter study. *Minerva Anesthesiol.* 2012;78:1333-40.

221. **Carrillo A, Gonzalez-Diaz G, Ferrer M, Martinez-Quintana ME, Lopez-Martinez A, Llamas N, Alcazar M, Torres A.** Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med.*2012;38:458-66.

222. **Carron M, Freo U, Zorzi M, Ori C.** Predictors of failure of noninvasive ventilation in patients with severe community-acquired pneumonia. *J of Crit Care.*2010;25: 540.e9–540.e14.

223. **Antonelli M, Conti G, Esquinas A, Montini L, Maggiore SM, Bello G, Rocco M, Maviglia R, Pennisi MA, Gonzalez-Diaz G, Meduri GU.** A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.*2007;35:18-25.

224. **Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D.** Role of noninvasive ventilation in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a proportion meta-analysis. *Respir Care.* 2010;55:1653-1660.

225. **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.

226. **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.

227. **Chawla R, Mansuriya J, Modi N, Pandey A, Juneja D, Chawla A, Kansal S.** Acute respiratory distress syndrome: Predictors of noninvasive ventilation failure and intensive care unit mortality in clinical practice. *J Crit Care.* 2016;31:26-30.

228. **Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, Larsson A, McAuley DF, Ranieri M, Rubenfeld G, Thompson BT, Wrigge H, Slutsky AS, Pesenti A; LUNG SAFE Investigators; ESICM Trials Group.** Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA.* 2016;315:788-800.

229.**Curley GF, Laffy JG, Zhang H, Slutsky AS.** Noninvasive respiratory support for acute respiratory failure-high flow nasal cannula oxygen or non-invasive ventilation?. *J Thorac Dis.*2015;7:1092-7.

230.**Frat JP, Brugiere B, Ragot S, Chatellier D, Veinstein A, Goudet V, Coudroy R, Petitpas F, Robert R, Thille AW, Girault C.** Sequential application of oxygen therapy via high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in acute respiratory failure: an observational pilot study. *Respir Care.* 2015;60:170-8.

231.**Roberts S, Skinner D, Biccard B, Rodseth RN.** The role of noninvasive ventilation in blunt chest trauma: systematic review and meta-analysis. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2014;40:553-559.

232.**Benditt JO.** Novel uses of noninvasive ventilation. *Respir Care.*2009;54:212–219.

233.**McCracken J.** Should noninvasive ventilation be considered a high risk procedure during an epidemic?. *CMAJ.*2009;181:663–664.

234.**Fowler RA, Guest CB, Lapinsky SE, Sibbald WJ, Louie M, Tang P, Simor AE, Stewart TE.** Transmission of severe acute respiratory syndrome during intubation and mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.*2004;169:1198–1202.

235.**Rodríguez A, Álvarez-Rocha L, Sirvent JM, Zaragoza R, Nieto M, Arenzana A, Luque P, Socías L, Martín M, Navarro D, Camarena J, Lorente L, Trefler S, Vidaur L, Solé-Violán J, Barcenilla F, Pobo A, Vallés J, Ferri C, Martín-Loeches I, Díaz E, López D, López-Pueyo MJ, Gordo F, Del Nogal F, Marqués A, Tormo S, Fuset MP, Pérez F, Bonastre J, Suberviola B, Navas E, León C y GETGAG.** Recomendaciones del Grupo de Trabajo Enfermedades Infecciosas (GTEI) de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) y el Grupo de Estudio de Infecciones en el Paciente Crítico (GEIPC) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica (SEIMC) para el diagnóstico y tratamiento de la gripe A/H1N1 en pacientes adultos graves hospitalizados en las Unidades de Cuidados Intensivos. *Med Intensiva.*2012;36:103-137.

236.**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.

237.**Confalonieri M, Calderini E, Terraciano S, Chidini G, Celeste E, Puccio G, Gregoretto C, Meduri GU.** Noninvasive ventilation for treating acute respiratory failure in AIDS patients with pneumocystis carinii pneumonia. *Intensive Care Med.* 2002;28:1233-1238.

238.**Barbier F, Coquet I, Legriel S, Pavie J, Darmon M, Mayaux J, Molina JM, Schlemmer B, Azoulay E.** Etiologies and outcome of acute respiratory failure in HIV-infected patients. *Intensive Care Med.*2009;35:1678-1686.

239.**Monnet X, Vidal-Petiot E, Osman D, Hamzaoui O, Durrbach A, Goujard C, Miceli C, Bourée P, Richard C.** Critical care management and outcome of severe Pneumocystis pneumonia in patients with and without HIV infection. *Critical Care.*2008,12:R28.

240.**Antonelli M, Conti G, Bui M, Costa MG, Lappa A, Rocco M, Gasparetto A, Meduri GU.** Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. *JAMA.*2000;283:235-41.

241.**Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, Reiffers J, Cardinaud JP.** Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med.*2001;344:481-487.

242.**Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M, Pène F, Mayaux J, Faucher E, Nyunga M, Girault C, Perez P, Guitton C, Ekpe K, Kouatchet A, Théodose I, Benoit D, Canet E, Barbier F, Rabbat A, Bruneel F, Vincent F, Klouche K, Loay K, Mariotte E, Bouadma L, Moreau AS, Seguin A, Meert AP, Reignier J, Papazian L, Mehzari I, Cohen Y, Schenck M, Hamidfar R, Darmon M, Demoule A, Chevret S, Azoulay E; Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire du patient d'Onco-Hématologie (GRRR-OH).** Effect of Noninvasive Ventilation vs Oxygen Therapy on Mortality Among Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure A Randomized Clinical Trial *JAMA.*2015;314:1711-9.

243.**Barbas CS, Serpa Neto A.** New puzzles for the use of non-invasive ventilation for immunosuppressed patients. *J Thorac Dis.* 2016;8:E100-3.

244.**Soares M, Depuydt PO, Salluh JI.** Mechanical ventilation in cancer patients: clinical characteristics and outcomes. *Crit Care Clin.*2010;26:41-58.

245.**Depuydt PO, Benoit DD, Roosens CD, Offner FC, Noens LA, Decruyenaere JM.** The impact of the initial ventilatory strategy on survival in hematological patients with acute hypoxemic respiratory failure. *J Crit Care.*2010;25:30-36.

246.**Gristina GR, Antonelli M, Conti G, Ciarlone A, Rogante S, Rossi C, Bertolini G; GiViTI (Italian Group for the Evaluation of Interventions in Intensive Care Medicine).** Noninvasive versus invasive ventilation for acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies: a 5-year multicenter observational survey. *Crit Care Med.* 2011;39:2232–2239.

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

248. **Amado-Rodríguez L, Bernal T, López-Alonso I, Blázquez-Prieto J, García-Prieto E, Albaiceta GM.** Impact of Initial Ventilatory Strategy in Hematological Patients With Acute Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.*2016 Jul;44(7):1406-13.

249.**Adda M, Coquet I, Darmon M, Thiery G, Schlemmer B, Azoulay E.** Predictors of noninvasive ventilation failure in patients with hematologic malignancy and acute respiratory failure. *Crit Care Med.*2008;36:2766-72.

250.**Squadrone V, Massaia M, Bruno B, Marmont F, Falda M, Bagna C, Bertone S, Filippini C, Slutsky AS, Vitolo U, Boccadoro M, Ranieri VM.** Early CPAP prevents evolution of acute lung injury in patients with hematologic malignancy. *Intensive Care Med.*2010;36:1666–1674.

251.**Wermke M, Schiemanck S, Höffken G, Ehninger G, Bornhäuser M, Illmer T.** Respiratory failure in patients undergoing allogeneic hematopoietic SCT—a randomized trial on early non-invasive ventilation based on standard care hematology wards. *Bone Marrow Transplantation.*2012;47:574–580.

252. **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.

253. **Nava S, Gregoret C, Fanfulla F, Squadrone E, Grassi M, Carlucci A, Beltrame F, Navalesi P.** Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high-risk patients. *Crit Care Med*.2005;33:2465–2470.

254. **Ferrer M, Valencia M, Nicolas JM, Bernadich O, Badia JR, Torres A.** Early noninvasive averts extubation failure in patients at risk. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:164-170.

255. **Ferrer M, Sellarés J, Valencia M, Carrillo A, González G, Badia JR, Nicolas JM, Torres A.** Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: a randomized controlled trial. *Lancet*.2009;374:1082-1088.

256. **Lin C, Yu H, Fan H, Li Z.** The efficacy of noninvasive ventilation in managing postextubation respiratory failure: a meta-analysis. *Heart Lung*.2014; 43:99-104.

257. **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.

258. **Meduri GU, Cook TR, Turner RE, Cohen M, Leeper KV.** Noninvasive positive pressure ventilation in status asthmaticus. *Chest*.1996;110:767-774.

259. **Fernandez MM, Villagra A, Blanch L, Fernandez R.** Non-invasive mechanical ventilation in status asthmaticus. *Intensive Care Med*.2001;27:486-492.

260. **Holley MT, Morrissey TK, Seaberg DC, Afessa B, Wears RL.** Ethical dilemmas in a randomized trial of asthma treatment: can Bayesian statistical analysis explain the results? *Acad Emerg Med*.2001;8:1128–1135.

261. **Sorosky A, Stav D, Shpirer I.** A pilot prospective, randomized, placebo-controlled trial of bilevel positive airway pressure in acute asthmatic attack. *Chest*.2003;123:1018–1025 .

262. **Soma T, Hino M, Kida K, Kudoh S.** A prospective and randomized study for improvement of acute asthma by non-invasive positive pressure ventilation (NPPV). *Intern Med*.2008;47:493–501.

- 263.**Gupta D, Nath A, Agarwal R, Behera D.** A prospective randomized controlled trial on the efficacy of noninvasive ventilation in severe acute asthma. *Respir Care*.2010;55:536-543.
- 264.**Pallin M, Naughton MT.** Noninvasive ventilation in acute asthma. *J Crit Care*. 2014;29:586-93.
- 265.**Scala R.** Noninvasive ventilation in severe acute asthma still far from the truth. *Respir Care*.2010; 55: 630-637.
- 266.**Stefan MS, Nathanson BH, Priya A, Pekow PS, Lagu T, Steingrub JS, Hill NS, Goldberg RJ, Kent DM, Lindenauer PK.** Hospitals' Patterns of Use of Noninvasive Ventilation in Patients With Asthma Exacerbation. *Chest*.2016;149:729-36.
- 267.**Stefan MS, Nathanson BH, Lagu T, Priya A, Pekow PS, Steingrub JS, Hill NS, Goldberg RJ, Kent DM, Lindenauer PK.** Outcomes of Noninvasive and Invasive Ventilation in Patients Hospitalized with Asthma Exacerbation. *Ann Am Thorac Soc*. 2016 Jul;13(7):1096-104.
- 268.**Jaber S, Amraoui J, Lefrant JY, Arich C, Cohendy R, Landreau L, Calvet Y, Capdevila X, Mahamat A, Eledjam JJ.** Clinical practice and risk factors for immediate complications of endotracheal intubation in the intensive care unit: a prospective, multiplecenter study. *Crit Care Med*.2006;34:2355–236.
- 269.**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.
- 270.**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.
- 271.**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.
- 272.**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.
- 273.**Hanouz JL, Lammens S, Tasle M, Lesage A, Gérard JL, Plaud B.** Preoxygenation by spontaneous breathing or noninvasive positive pressure ventilation with and without



positive end-expiratory pressure: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2015;32:881-7

274.**Chanques G, Jaber S, Delay JM, Perrigault PF, Lefrant JY, Elediam JJ.** Phoning study about postoperative practice and application of non-invasive ventilation. *Ann Fr Anesth Reanim.*2003;22:879-85.

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

276.**Zarbock A, Mueller E, Netzer S, Gabriel A, Feindt P, Kindgen-Milles D.** Prophylactic nasal continuous positive airway pressure following cardiac surgery protects from postoperative pulmonary complications. *Chest.*2009;135:1252-9.

277.**Aguilo R, Togores B, Pons S, Rubi M, Barbé F, Agusti AGN.** Noninvasive ventilatory support after lung resectional surgery. *Chest.*1997;112:117-121.

278.**Auriant I, Jallot A, Hervé P, Cerrina J, Le Roy Ladurie F, Fournier JL, Lescot B, Parquin F.** Noninvasive ventilation reduces mortality in acute respiratory failure following lung resection. *Am J Respir Crit Care Med.*2001;164:1231-1235.

279.**Lefebvre A, Lorut C, Alifano M, Dermine H, Roche N, Gauzit R, Regnard JF, Huchon G, Rabbat A.** Noninvasive ventilation for acute respiratory failure after lung resection: an observational study. *Intensive Care Med.*2009;35:663-670.

280.**De Moraes Coimbra VR, De Almeida Lara R, Gonçalves Flores E, Nozawa E, Costa Auler Júnior JO, Zanetti Feltrim MI.** Application of noninvasive ventilation in acute respiratory failure after cardiovascular surgery. *Arq Bras Cardiol.*2007;89:270-276.

281.**Pasquina P, Merlani P, Granier JM, Ricou B.** Continuous positive airway pressure versus noninvasive pressure support ventilation to treat atelectasis after cardiac surgery. *Anesth Analg.*2004;99:1001-8.

282. **Stéphan F, Barrucand B, Petit P, Rézaiguia-Delclaux S, Médard A, Delannoy B, Cosserant B, Flicoteaux G, Imbert A, Pilorge C, Bérard L; BiPOP Study Group.** High-Flow Nasal Oxygen vs Noninvasive Positive Airway Pressure in Hypoxemic Patients After Cardiothoracic Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.*2015; 16;313:2331-9.

283.**Gilliland S, Brainard J.** Postoperative Noninvasive Ventilation Following Cardiothoracic Surgery: A Clinical Primer and Review of the Literature. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.*2015;19:302-8.

284. **Conti G, Cavaliere F, Costa R, Craba A, Catarci S, Festa V, Proietti R, Antonelli M.** Noninvasive positive-pressure ventilation with different interfaces in patients with respiratory failure after abdominal surgery: a matched-control study. *Respir Care.* 2007;52:1463–1471.
285. **Wallet F, Schoeffler M, Reynaud M, Duperret S, Workineh S, Viale JP.** Factors associated with noninvasive ventilation failure in postoperative acute respiratory insufficiency: an observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27:270-4.
286. **Selinger S, Restrepo MI, Copelan LA, Pugh MJV, Nakashima B, Dows JR, Anzueto A, Mortensen EM.** Pneumonia in the elderly hospitalized in the department of veteran affairs health care system. *Mil Med.* 2011;176:214-217.
287. **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.
288. **Kida Y, Minakata Y, Yamada Y, Ichinose M.** Efficacy of noninvasive positive pressure ventilation in elderly patients with acute hypercapnic respiratory failure. *Respiration.* 2012;83:377-82.
289. **Corral Gudino L, Jorge Sanchez RJ, Garcia Aparicio J, Herrero Herrero JI, Lopez Bernus A, Boraog Bengotita 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.
290. **Ozsancak Ugurlu A, Sidhom SS, Khodabandeh A, Jeong M, Mohr C, Lin DY, Buchwald I, Bahhady I, Wengryn J, Maheshwari V, Hill NS.** Use and Outcomes of Noninvasive Ventilation for Acute Respiratory Failure in Different Age Groups. *Respir Care.* 2016;61:36-43
291. **Soroker D, Ezri T, Szmuk P.** Fiberoptic bronchoscopy in a patient requiring continuous positive airway pressure. *Anesthesiology.* 1995;82:797-798.
292. **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.

293. **Esquinas A, Zuil M, Scala R, Chiner E.** Broncoscopia durante la ventilación mecánica no invasiva: revisión de técnicas y procedimientos. *Arch Bronconeumol.*2013;49:105-12.

294. **Maitre B, Jaber S, Maggiore SM, Bergot E, Richard JC, Bakthiari H, Housset B, Bpussignac G, Brochard L.** Continuous positive airway pressure during fiberoptic bronchoscopy in hypoxemic patients: a randomized double-blind study using a new device. *Am J Respir Crit Care Med.*2000;162:1063-1067.

295. **Antonelli M, Conti G, Rocco M, Arcangeli A, Cavaliere F, Progetti R, Meduri GU.** Noninvasive positive-pressure ventilation vs. conventional oxygen supplementation in hypoxemic patients undergoing diagnostic bronchoscopy. *Chest.*2002;121:1149-1154.

296. **Guarracino F, Cabrini L, Baldassarri R, Cariello C, Covello RD, Landoni G, Petronio S, Ambrosino N.** Non-invasive ventilation aided transoesophageal echocardiography in high risk patients: a pilot study. *Eur J Echocard.*2010;11:554-556.

297. **Boitano LJ, Jordan T, Benditt JO.** Noninvasive ventilation allows gastrostomy tube placement in patients with advanced ALS. *Neurology.*2001;56:413-414.

298. **Guarracino G, Cabrini L, Baldassarri R, Petronio S, De Carlo M, Covello RM, Landoni G, Gabbrielli L, Ambrosino N.** Noninvasive ventilation for awake percutaneous aortic valve implantation in high-risk respiratory patients: a case series. *J Cardiothorac Vasc Anesth.*2011;25:1109-12.

299. **Piper AJ, Grunstein RR.** Obesity hypoventilation syndrome. Mechanisms and management. *Am J Respir Crit Care Med.*2011;183:292-298.

300. **Robino C, Faisy C, Diehl JL, Rezgui N, Labrousse J, Guerot E.** Effectiveness of non-invasive positive pressure ventilation differs between descompensated chronic restrictive and obstructive pulmonary disease patients. *Intensive Care Med.*2003;29:603-610.

301. **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.

302. **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.

303. **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.
304. **Janssens JP, Derivaz S, Breitenstein E, De Muralt B, Fitting JW, Chevrolet JC, Rochat T.** Changing patterns in long-term noninvasive ventilation: a 7-year prospective study in the Geneva Lake area. *Chest.*2003;123:67-79.
305. **Budweiser S, Riedl SG, Jörres RA, Heinemann F, Pfeifer M.** Mortality and prognostic factors in patients with obesity-hypoventilation syndrome undergoing noninvasive ventilation. *J Intern Med.*2007;261:375-83.
306. **Perez de Llano L, Golpe R, Ortiz Piquer M, Veres Racamonde A, Vazquez Caruncho M, Caballero Muinelos O, Alvarez Carro C.** Short-term and long-term effects of nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with Obesity-Hypoventilation Syndrome. *Chest.*2005;128:587-594.
307. **Kaya A, Ciledag A, Cayli I, Pinar Z, Sen E, Gúlbay B.** Associated factors with non-invasive mechanical ventilation failure in acute hypercapnic respiratory failure. *Tüber Toraks.*2010;58:128-34.
308. **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.
309. **Carrillo A, Ferrer M, Gonzalez-Diaz G, Lopez-Martinez A, Llamas N, Alcazar M, Capilla L, Torres A.** Noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure caused by obesity hypoventilation syndrome and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.*2012;186:1279-85.
310. **Carron M, Zarantonello F, Tellaroli P, Ori C.** Perioperative noninvasive ventilation in obese patients: a qualitative review and meta-analysis. *Surgery for Obesity and Related Diseases.* 2016 Mar-Apr;12(3):681-91.
311. **Seneviratne J, Mandrekar J, Wijidicks FM, Rabinstein AA.** Noninvasive Ventilation in Myasthenic Crisis. *Arch Neurol.* 2008;65:54-58.

- 312.**Rabinstein AA**. Noninvasive ventilation for neuromuscular respiratory failure: when to use and when to avoid. *Curr Opin Crit Care*. 2016;22:94-9.
- 313.**Antro C, Merico F, Urbino R, Gai V**. Non-invasive ventilation as a first-line treatment for acute respiratory failure: "real life" experience in the emergency department. *Emerg Med J*.2005;22:772-777.
- 314.**Fernandez R, Baigorri F, Artigas A**. Noninvasive ventilation in patients with "do-not-intubate" orders: medium-term efficacy depends critically on patient selection. *Intensive Care Med*.2007;33:350-354.
- 315.**Nava S, Sturani C, Hartl S, Magni G, Ciontu M, Corrado A, Simonds A**. End-of-life decision-making in respiratory intermediate care units: a European survey. *Eur Respir J*.2007;30:156-164.
- 316.**Scala R, Naldi M, Archinucci I, Coniglio G**. Non-invasive positive pressure ventilation in acute hypercapnic respiratory failure: clinical experience of a respiratory ward. *Monaldi Arch Chest Dis*.2004;61:94-101.
- 317.**Alsous F, Moateng-Adjepong Y, Manthous CA**. Noninvasive ventilation: experience at a community teaching hospital. *Intensive Care Med*.1999;25:458-463.
- 318.**Schettino G, Altobelli N, Kacmarek RM**. Noninvasive positive pressure ventilation reverses acute respiratory failure in select "do-not-intubate" patients. *Crit Care Med*.2005;33:1976-1982.
- 319.**Levy M, Tanios MA, Nelson D, Short K, Senechia A, Vespia J, Hill NS**. Outcomes of patients with do-not-intubate orders treated with noninvasive ventilation. *Crit Care Med*. 2004;32:2002-2007.
- 320.**Bulow HH, Thorsager B**. Non-invasive ventilation in do-not-intubate patients:five-year follow-up on a two year prospective, consecutive cohort study. *Acta Anesthesiol Scand*.2009;53:1153-1157.
- 321.**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.
- 322.**Shee CD, Green M**. Non-invasive ventilation and palliation: experience in a district general hospital and a review. *Palliat Med*.2003;17:21-6.
- 323.**Tanvetyanon T**. Which patient with a do-not-intubate order is a candidate for noninvasive ventilation? *Crit Care Med*.2004;32:2148-50.

324.**Sinuff T, Cook DJ, Keenan SP, Burns KEA, Adhikari NKJ, Rocker GM, Mehta S, Kacmarek R, Eva K, Hill NS.** Noninvasive ventilation for acute respiratory failure near the end of life. *Crit Care Med.*2008;36:789–794.

325.**Vilaça M, Aragão I, Cardoso T, Dias C, Cabral-Campello G.** The Role of Noninvasive Ventilation in Patients with "Do Not Intubate" Order in the Emergency Setting. *PLoS One.* 2016;11:e0149649.

326.**Gifford AH.** Noninvasive ventilation as a palliative measure. *Curr Opin Support Palliat Care.*2014;8:218-24.

327.**Scala R.** Hypercapnic encephalopathy syndrome: A new frontier for non-invasive ventilation?. *Respiratory Medicine.*2011;105:1109-1117.

328.**Gonzalez Diaz GJ, Carrillo Alcaraz A,Pardo Talavera JC, Jara Perez P, Rodriguez A, Garcia Cordoba F, Hil NS.** Noninvasive positive-pressure ventilation to treat hypercapnic coma secondary to respiratory failure. *Chest* 2005; 127:952–960

329.**Dueñas-Pareja Y, López-Martín S, García-García J, Melchor R, Rodríguez-Nieto MJ, González-Mangado N, Peces-Barba G.** Ventilación no invasiva en pacientes con encefalopatía hipercápnica grave en una sala de hospitalización convencional. *Arch Bronconeumol.*2002;38:372-375.

330.**Scala R.** Noninvasive ventilation in acute respiratory failure with altered consciousness syndrome: a bargain or an hazard?. *Minerva Anestesiol.*2013;79:1291-1299.

331.**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.

332. **Epstein SK.** Weaning from ventilatory support. *Current Opinion in Critical Care.*2009;15:36–43.

333. **Peñuelas O, Thille AW, Esteban A.** Discontinuation of ventilatory support: new solutions to old dilemmas. *Curr Opin Crit Care.* 2015;21:74-81.

334. **Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, Frutos-Vivar F, Apezteguia C, Brochard L, Raymondos K, Nin N, Hurtado J, Tomicic V, González M, Elizalde J, Nightingale P, Abroug F, Pelosi P, Arabi Y, Moreno R, Jibaja M, D'Empaire G, Sandi F, Matamis D, Montañez AM, Anzueto A**; Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med.*2008;177:170–177.

335. **Boles JM, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, Pearl R, Silverman H, Stanchina M, Vieillard-Baron A, Welte T**. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J* 2007; 29:1033–1056.

336. **Vallverdu I, Calaf N, Subirana M, Net A, Benito S, Mancebo J**. Clinical characteristics, respiratory functional parameters, and outcome of a two-hour T-piece trial in patients weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:1855–1862.

337. **Tobin MJ, Laghi F**. Extubation In Principles and Practice in Mechanical Ventilation Third edition. Ed.M.J Tobin. McGraw Hill. New York 2013. p. 1353-1371

338. **McCaffrey J, Farrell C, Whiting P, Dan A, Bagshaw SM, Delaney AP**..Corticosteroids to prevent extubation failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.*2009;35:977-86.

339. **Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, Alía I, Solsona JF, Valverdú I, Fernández R, de la Cal MA, Benito S, Tomás R** . A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation: Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med.*1995; 332:345–350.

340. **Brochard L, Rauss A, Benito S, Conti G, Mancebo J, Rekik N, Gasparetto A, Lemaire F** . Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.*1994; 150:896–903.

341. **Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, Burke HL, Smith AC, Kelly PT, Johnson MM, Browder RW, Bowton DL, Haponik EF.** . Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med.* 1996; 335:1864–1869.
342. **Esteban A, Alia I, Gordo F, Fernández R, Solsona JF, Vallverdú I, Macías S, Allegue JM, Blanco J, Carriedo D, León M, de la Cal MA, Taboada F, Gonzalez de Velasco J, Palazón E, Carrizosa F, Tomás R, Suarez J, Goldwasser RS.** . Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-tube or pressure support ventilation: the Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:459–465.
343. **Esteban A, Alia I, Tobin MJ, Gil A, Gordo F, Vallverdú I, Blanch L, Bonet A, Vázquez A, de Pablo R, Torres A, de La Cal MA, Macías S.** Effect of spontaneous breathing trial duration on outcome of attempts to discontinue mechanical ventilation: Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:512–518.
- 344.- **Rothaar RC, Epstein SK.** Extubation failure: magnitude of the problem, impact on outcomes, and prevention. *Curr Opin Crit Care.* 2003;9:59-66.
345. **Epstein SK.** Etiology of extubation failure and the predictive value of the rapid shallow breathing index. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152:545–549.
346. **Epstein SK, Ciubotaru RL, Wong JB.** Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation. *Chest.* 1997; 112(1):186–192.
347. **Demling RH, Read T, Lind LJ, Flanagan HL.** Incidence and morbidity of extubation failure in surgical intensive care patients. *Crit Care Med.* 1988; 16:573–577.
348. **Namen AM, Ely EW, Tatter SB, Case LD, Lucia MA, Smith A, Landry S, Wilson JA, Glazier SS, Branch CL, Kelly DL, Bowton DL, Haponik EF.** Predictors of successful extubation in neurosurgical patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163:658–664.



349.**Epstein SK, Ciubotaru RL.** Independent effects of etiology of failure and time to reintubation on outcome for patients failing extubation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:489–493.

350.**Pluijms WA, van Mook WN, Wittekamp BH, Bergmans DC.** Postextubation laryngeal edema and stridor resulting in respiratory failure in critically ill adult patients: updated review. *Crit Care.*2015;19:295.

351.**Wittekamp BH, van Mook WN, Tjan DH, Zwaveling JH, Bergmans DC.** . Clinical review: postextubation

laryngeal edema and extubation failure in critically ill adult patients. *Crit Care.* 2009;13:233.

352.**Kastanos N, Estopa MR, Marin PA, Xaubet Mir A, Agustí-Vidal A.** . Laryngotracheal injury due to endotracheal intubation: incidence, evolution, and predisposing factors. A prospective long-term study. *Crit Care Med.*1983;11:362–367.

353.**Sandhu RS, Pasquale MD, Miller K, Wasser TE.** Measurement of endotracheal tube cuff leak to predict postextubation stridor and need for reintubation. *J Am Coll Surg.* 2000;190:682–687.

354.**Jaber S, Chanques G, Matecki S, Ramonatxo M, Vergne C, Souche B, Perrigault PF, Eledjam JJ.** Post-extubation stridor in intensive care unit patients. Risk factors evaluation and importance of the cuff-leak test. *Intensive Care Med.* 2003;29:69–74.

355.**Francois B, Bellissant E, Gissot V, Desachy A, Normand S, Boulain T, Brenet O, Preux PM, Vignon P;** . 12-h pretreatment with methylprednisolone versus placebo for prevention of postextubation laryngeal oedema: a randomised double-blind trial. *Lancet.*2007;369:1083–1089.

356.**De Bast Y, De Backer D, Moraine JJ, Lemaire M, Vandeborghet C, Vincent JL.** The cuff leak test to predict failure of tracheal extubation for laryngeal edema. *Intensive Care Med.*2002;28:1267–1272.

- 357.**Ho LI, Harn HJ, Lien TC, Hu PY, Wang JH.** Postextubation laryngeal edema in adults. Risk factor evaluation and prevention by hydrocortisone. *Intensive Care Med.* 1996;22:933–936.
- 358.**Smina M, Salam A, Khamiees M, Gada P, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA.** Cough peak flows and extubation outcomes. *Chest* 2003;124:262–268.
- 359.**Glanemann M, Kaisers U, Langrehr JM, Schenk R, Stange BJ, Müller AR, Bechstein WO, Falke K, Neuhaus P.** Incidence and indications for reintubation during postoperative care following orthotopic liver transplantation. *J Clin Anesth.* 2001;13:377–382.
- 360.**Rady MY, Ryan T:** Perioperative predictors of extubation failure and the effect on clinical outcome after cardiac surgery. *Crit Care Med.* 1999;27:340–347.
- 361.**Dupont H, Le Port Y, Paugam-Burtz C, Mantz J, Desmonts M.** Reintubation after planned extubation in surgical ICU patients: a case-control study. *Intensive Care Med.* 2001; 27:1875–1880.
- 362.**Elmer J, Lee S, Rittenberger JC, Dargin J, Winger D, Emlet L.** Reintubation in critically ill patients: procedural complications and implications for care. *Crit Care.* 2015;19:12.
- 363.**Salam A, Tilluckdharry L, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA.** Neurologic status, cough, secretions and extubation outcomes. *Intensive Care Med.* 2004;30:1334–1339.
- 364.**Kenney J.** The Pathomechanics of Extubation Failure: A Clinical Review. *PulmCCM Journal.* 2014 Sep 27 [last modified: 2014 Sep 28]. Edition 1.
- 365.**Jung B, Moury PH, Mahul M, de Jong A, Galia F, Albaladejo P, Chanques G, Molinari N, Jaber S.** Diaphragmatic dysfunction in patients with ICU-acquired weakness and its impact on extubation failure. *Intensive Care Med* 2016 May;42(5):853-61.

366. **Kulkarni AP, Agarwal V.** Extubation failure in intensive care unit: predictors and management. *Indian J Crit Care Med.*2008;12:1-9.

367. **Ferrer M, Sellares J, Torres A.** Noninvasive ventilation in withdrawal from mechanical ventilation. *Sem Respir Crit Care.*2014;35:507-518.

368. **Yamauchi LY, Figueiroa M, Yamada da Silveira LT, Travaglia TCF, Bernardes S, Fu C.** Noninvasive positive pressure ventilation after extubation: features and outcomes in clinical practice. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2015;27:252-259

369. **Thile AW, Demoule A.** Ventilation noninvasive post-extubation: quelles indications pour quels patients?. *Reanimation* 2015; 24:11-19.

370. **Wysocki M, Tric L, Wolf MA, Gertner J, Millet H, Herman B.** Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. *Chest*,1993; 103:907-13.

371. **Chiang AA, Lee KC.** Use of nasal mask BiPAP in patients with respiratory distress after extubation. *Chest.*1993; (suppl)104:135S.

372. **Kilger E, Briegel J, Haller M, Frey L, Schelling G, Stoll C, Pichler B, Peter K.** Effects of noninvasive positive pressure ventilator support in non-COPD patients with acute respiratory insufficiency after extubation early. *Intensive Care Med* 1999;25:1374-1380.

373. **Hilbert G, Gruson D, Portel G, Gbikpi-Benissan G, Cardinaud JP.** Noninvasive pressure support ventilation in COPD patients with postextubation hypercapnic respiratory insufficiency. *Eur Respir J.*1998; 11:1349-1363.

374. **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.

375. **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.
376. **Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE.** APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.*1985;13:818-829.
377. **Le Gall JR, Lemeshow S, Saunier E.** A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European / North American Multicenter Study. *JAMA.*1993; 270:2957-2963.
378. **Jones AE, Trzeciak S, Kline JA.** The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. *Crit Care Med.*2009;37:1649–1654.
379. **Pandharipande PP, Shintani AK, Hagerman HE, St Jacques PJ, Rice TW, Sanders NW, Ware LB, Bernard GR, Ely W.** Derivation and validation of SpO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> ratio to impute for Pao<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> ratio in the respiratory component of the Sequential Organ Failure Assessment score. *Crit Care Med.*2009;37:1317–1321.
380. **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.
381. **Miravitles M, Soler Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, Riesco JA, Trigueros JA, Piñera P, Simon A, Rodriguez Hermosa JL, Marco E, Lopez D, Coll R, Coll Fernandez R, Lobo MA, Díez J, Soriano JB, Ancochea J.** Guia española de la EPOC (GesEPOC). Actualización 2014. *Arch Bronconeumol* 2014;50(supl 1):1-16.
382. **Artime CA, Hagberg CA.** Tracheal extubation. *Respir Care.*2014; 59:991-1005.
383. **Gao F, Tang LH, He HR, Ma XC, Lu J, Zhai YJ, Guo LT, Wang X, Zheng J.** The effects of reintubation on ventilator-associated pneumonia and mortality among mechanically ventilated patients with intubation: A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung.*2016; 45:363-371.

384. **Cavallone LF, Vannucci A.** Review article: extubation of the difficult airway and extubation failure. *Anesth Analg* 2013;116:368-383.

385. **Esteban A, Frutos-Vivar F, Muriel A, Ferguson ND, Peñuelas O, Abaira V, Raymondos K, Rios F, Nin N, Apezteguía C, Violi DA, Thille AW, Brochard L, González M, Villagomez AJ, Hurtado J, Davies AR, Du B, Maggiore SM, Pelosi P, Soto L, Tomicic V, I D'Empaire G, Matamis D, Abroug F, Moreno RP, Soares MA, Arabi Y, Sandi F, Jibaja M, Amin P, Koh Y, Kuiper MA, Bülow HH, Zeggwagh AA, Anzueto A.** Evolution of Mortality over Time in Patients Receiving Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.*2013; 188:220–230.

386. **Krinsley JS, Reddy PK, Iqbal A.** What is the optimal rate of failed extubation? *Crit Care* 2012;16:111.

387. **Frutos-Vivar F, Esteban A, Apezteguia C, González M, Arabi Y, Restrepo MI, Gordo F, Santos C, Alhashemi JA, Pérez F, Peñuelas O, Anzueto A.** Outcome of reintubated patients after scheduled extubation. *J Crit Care.* 2011;26:502-9

388. **Canovas J, Fernandez M, Lopez A, Capilla L, Botias S, Carrillo A.** Effectiveness of non invasive ventilation in the prevention of post-extubation respiratory failure in high-risk patients. *Intensive Care Med.*2014; 40 (suppl 1):242.

389. **Martín-González F, González-Robledo J, Sánchez-Hernández F, Moreno-García MN, Barreda-Mellado I.** Efectividad y predictores de fracaso de la ventilación mecánica no invasiva en la insuficiencia respiratoria aguda. *Med Intensiva* 2016;40:9-17.

390. **Gregoretto C, Confalonieri M, Navalesi P, Squadrone V, Frigerio P, Beltrame F, Carbone G, Conti G, Gamna F, Nava S, Calderini E, Skrobik Y, Antonelli M.** Evaluation of patient skin breakdown and comfort with a new face mask for non-invasive ventilation: a multi-center study. *Intensive Care Med.*2002;28:278-84.

391. **Scala R, Naldi M, Archinucci I, Coniglio G, Nava S.** Noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute exacerbations of COPD and varying levels of consciousness. *Chest.*2005;128:1657-1666.

392. **Zhu GF, Zhang W, Zong H, Xu QF, Liang Y.** Effectiveness and safety of noninvasive positive-pressure ventilation for severe hypercapnic encephalopathy due to acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective case-control study. *Chin Med J.*2007;120:2204-2209.
393. **Carron M, Gagliardi G, Michielan F, Freo U, Ori C.** Occurrence of pneumothorax during noninvasive positive pressure ventilation through a helmet. *Journal of Clinical Anesthesia.*2007;19:632–635.
394. **Vianello A, Arcaroa G, Gallana F, Orib C, Bevilacqua M.** Pneumothorax associated with long-term non-invasive positive pressure ventilation in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders.*2004;14:353–355.
395. **Fukushima K, Marut , Kiyofuji C, Sugimoto M.** Evaluation of the incidence of pneumothorax and background of patients with pneumothorax during noninvasive positive pressure ventilation. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.*2008;46:870-874.
396. **Zhang Z, Duan J.** Nosocomial pneumonia in non-invasive ventilation patients: incidence, characteristics, and outcomes. *J Hosp Infect.*2015;91:153-157.
397. **Eryüksel E, Karakurt S, Çelikel T.** Noninvasive positive pressure ventilation in unplanned extubation. *Annals of Thoracic Medicine.*2009;4:17-20.
398. **Piastra M, De Luca D, Marzano L, Stival E, Genovese O, Pietrini D, Conti G.** The number of failing organs predicts non-invasive ventilation Failure in children with ALI/ARDS. *Intensive Care Med.*2011;37:1501-1516.
399. **Salottolo K, Offner PJ, Orlando A, Slone DS, Mains CW, Carrick M, Bar-Or D.** The epidemiology of do-not-resuscitate orders in patients with trauma: a community level one trauma center observational experience. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.*2015;23:9.
400. **Hutter DA, Holland BH, Ashtyani H.** The effect of body index on outcome of patients receiving noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Respir Care.*2004; 49:1320-1325.

402.**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.

403.**Delgado M, Marcos A, Tizón A, Carrillo A, Santos A, Balerdi B, Suberviola B, Curiel E, Fernández-Mondejar E, Fernández R y por el Grupo de Estudio del Sabadell Score.** Impacto del fracaso de la ventilacion no invasiva en el pronóstico

de los pacientes. Subanálisis de un estudio multicéntrico. *Med Intensiva*.2012;36:604-61.