



UNIVERSIDAD DE MURCIA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

Efectividad de la Ventilación No Invasiva
en el manejo de la Insuficiencia Respiratoria
Aguda Secundaria a Neumonía
Grave Adquirida en la Comunidad

D^a. M^a Elena Martínez Quintana

2015



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. Francisco Javier Tébar Massó, Catedrático de Universidad del Área de Medicina Interna y **Director del Departamento*** de Medicina Interna, INFORMA:

Que una vez evaluado, de conformidad con el procedimiento establecido en el artículo 21 del Reglamento de doctorado de la Universidad de Murcia, el expediente completo de la tesis doctoral titulada "**Efectividad de la Ventilación no invasiva en el manejo de la Insuficiencia Respiratoria Aguda secundaria a Neumonía Grave Adquirida en la Comunidad**", realizada por **D^a. M^a. Elena Martínez Quintana**, bajo la inmediata dirección y supervisión de D. Juan Miguel Sánchez Nieto, este Consejo de Departamento, en sesión celebrada en fecha 20 de mayo de 2015, ha dado su autorización para su presentación ante la Comisión General de Doctorado.

Murcia, a 20 de mayo de 2015

Doctorando: D^a. M^a. Elena Martínez Quintana

**Informe del Departamento para alumnos del RD 778/1998.*

**Informe de La Comisión Académica del Programa para alumnos del RD 56/2005 y RD 1393/2007.*

Mod: T-40

A mi marido Javi y a mis hijos Javier y Ana
A mis padres Sebastián y Margarita y a mi hermana Marga
A mis amigos
A mis compañeros

AGRADECIMIENTOS

A mi director de tesis, el Profesor Dr. Juan Miguel Sánchez Nieto.

A todos los compañeros de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Morales Meseguer, en especial al Dr. Andrés Carrillo, por sus consejos e inestimable ayuda en la realización de este trabajo.

A mis actuales compañeros del Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor y a mis antiguos compañeros del Hospital Vega Baja de Orihuela, en especial al Dr. José Ros por su apoyo y colaboración.

M^a Elena Martínez Quintana

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- **APACHE II:** Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score
- **BiPAP:** Bilevel positive airway pressure. Presión positiva con dos niveles de presión
- **CPAP:** Continuous positive airway pressure. Presión positiva continua en la vía aérea
- **cmH₂O:** Centímetros de agua
- **CO₂:** Dioxido de carbono
- **DE:** Desviación estándar
- **EAP:** Edema agudo de pulmón
- **EAPc:** Edema agudo de pulmón cardiogénico
- **Edi:** Diaphragmatic electrical activity. Actividad eléctrica diafragmática
- **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
- **FiO₂:** Fracción inspirada de oxígeno
- **HCAP:** Health care associated pneumonia. Neumonía asociada a cuidados sanitarios previos
- **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
- **lpm:** latidos por minuto
- **mEq/l:** Mmiliequivalentes por litro
- **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
- **PCR:** Proteína C reactiva
- **PCT:** Procalcitonina
- **PEEP:** Positive expiration end pressure. Presión positiva al final de la espiración
- **PEEPi:** Presión positiva al final de la espiración intrínseca
- **pH:** pH arterial
- **PS:** Presión de soporte respiratorio
- **PSI:** *Pneumonia Severity Index* o índice de Fine
- **rpm:** Respiraciones por minuto
- **RR:** Riesgo relativo
- **RRR:** Reducción relativa del riesgo
- **SAHS:** Síndrome de apnea-hipoapnea del sueño
- **SAPS II:** Simplified Acute Physiology Score II
- **SAPS III:** Simplified Acute Physiology Score III
- **SARS:** Síndrome respiratorio agudo severo
- **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
- **SpO₂:** Saturación arterial de oxígeno medida por pulsioximetría
- **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

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	1
I.1. NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD.....	2
I.1.1. Definición de Neumonía Grave Adquirida en la Comunidad (NACG).....	4
I.1.2. Fisiopatología de la NACG.....	5
I.1.3. Escalas pronósticas en la NACG.....	6
I.1.4. Epidemiología y pronóstico.....	14
I.1.5. Microbiología de la NACG.....	15
I.1.6. Manejo clínico de la NACG.....	16
I.2. INSUFICIENCIA RESPIRATORIA.....	19
I.2.1. Definición de Insuficiencia Respiratoria.....	19
I.2.2. Tipos y etiología.....	20
I.2.3. Manejo de la Insuficiencia Respiratoria Aguda (IRA).....	20
I.2.4. Relevancia clínica de la IRA.....	23
I.3. VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA (VNI).....	25
I.3.1. Recuerdo histórico.....	25
I.3.2. Epidemiología de la utilización de la VNI en el paciente agudo.....	27
I.3.3. Fundamentos fisiológicos de la VNI en la IRA.....	28
I.3.3.1. Aplicación de VNI en paciente con EPOC. Respuesta fisiológica.....	29
I.3.3.2. Aplicación de VNI en pacientes con IRA hipoxémica. Respuesta fisiológica.....	32
I.3.4. Modalidades de VNI.....	35
I.3.4.1. Presión positiva continua sobre la vía aérea.....	35
I.3.4.2. Ventilación no invasiva con soporte de presión.....	37
I.3.4.3. Ventilación no invasiva limitada por volumen.....	38
I.3.4.4. Ventilación no invasiva por presión negativa.....	39
I.3.4.5. Ventilación asistida proporcional.....	40
I.3.4.6. Ventilación asistida ajustada neuronalmente.....	41
I.3.5. Interfases ventilador-paciente en VNI.....	41
I.3.5.1. Mascarillas Nasales.....	43
I.3.5.2. Mascarillas Oronasales.....	44
I.3.5.3. Mascarilla total face o “full face”.....	44
I.3.5.4. Casco o “Helmet”.....	45
I.3.5.5. Boquillas.....	46
I.3.5.6. Plug nasales.....	46
I.3.6. Ventiladores.....	47
I.3.6.1. Clasificación de los ventiladores.....	47
I.3.6.2. Consideraciones tecnológicas.....	48
I.3.7. Ventajas y complicaciones de la VNI.....	51
I.3.7.1. Ventajas de la VNI.....	51
I.3.7.2. Complicaciones de la VNI.....	53
I.3.8. Indicaciones y contraindicaciones de la VNI.....	56
I.3.8.1. Indicaciones de la VNI.....	56
I.3.8.1.1. EPOC agudizada.....	57
I.3.8.1.2. Edema agudo de pulmón cardiogénico.....	61
I.3.8.1.3. IRA hipoxémica.....	66
I.3.8.1.4. IRA en el paciente inmunodeprimido.....	71
I.3.8.1.5. Uso de la VNI en el periodo post-extubación, en el paciente previamente intubado.....	74
I.3.8.1.6. Otras indicaciones.....	77

I.3.8.1.7. Pacientes con Orden de No Intubación.....	88
I.3.8.2. Reducción de la mortalidad con la VNI.....	90
I.3.8.3. Contraindicaciones para VNI.....	92
I.4. UTILIDAD DE LA VNI EN LA IRA DEBIDO A NACG.....	93
I.4.1. Evidencia aportada por Estudios Observacionales.....	94
I.4.1.1. Estudios observacionales generales.....	94
I.4.1.2. Series de pacientes con infección pulmonar durante pandemias víricas.....	98
I.4.2. Evidencia aportada por Estudios Controlados Aleatorizados (ECA).....	102
II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....	107
II.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	108
II.2. OBJETIVOS.....	109
III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	110
III.1. SELECCIÓN DE PACIENTES.....	111
III.1.1. Criterios de Inclusión.....	111
III.1.2. Criterios de exclusión.....	112
III.2. TIPO DE VENTILADOR, MODO VENTILATORIO E INTERFASE.....	112
III.3. PROTOCOLO DE VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA.....	113
III.4. FRACASO DE LA VNI.....	117
III.5. TRATAMIENTO COADYUVANTE.....	119
III.6. EFECTIVIDAD DE LA VNI.....	119
III.7. VARIABLES ESTUDIADAS.....	120
III.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	132
IV. RESULTADOS.....	133
IV.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS.....	134
IV.1.1 Pacientes estudiados.....	134
IV.1.2. Fecha del ingreso.....	136
IV.1.3. Características de la NACG.....	137
IV.1.4. Edad, Género y Nivel de Gravedad.....	138
IV.1.5. Antecedentes y comorbilidad.....	138
IV.1.6. Procedencia de los pacientes.....	140
IV.1.7. Ventiladores, modos, parámetros ventilatorios y duración de la VNI.....	140
IV.1.8. Parámetros hemodinámicos, respiratorios, gasométricos y neurológicos al inicio y a la hora de aplicación de VNI.....	141
IV.1.9. Complicaciones relacionadas con VNI.....	142
IV.1.10. Evolución de los pacientes.....	144
IV.1.10.1. Éxito de la VNI y necesidad de intubación endotraqueal.....	144
IV.1.10.2. Desarrollo y evolución del síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple.....	145
IV.1.10.3. Necesidad de múltiples episodios de VNI, reingreso en UCI y fracaso respiratorio tardío.....	147
IV.1.10.4. Supervivencia de los pacientes.....	147
IV.2. ANÁLISIS DEL RESULTADO DE LA VNI EN LOS PACIENTES CON NACG.....	148
IV.2.1. Predictores de fracaso de la VNI. Análisis univariante.....	148
IV.2.1.1. Fecha de ingreso.....	148
IV.2.1.2. Género, Edad y Nivel de Gravedad.....	150
IV.2.1.3. Características de la NACG.....	151

IV.2.1.4. Antecedentes y comorbilidad.....	153
IV.2.1.5. Procedencia de los pacientes.....	155
IV.2.1.6. Ventiladores, modos, parámetros ventilatorios y duración de la VNI.....	155
IV.2.1.7. Parámetros neurológicos, hemodinámicos, respiratorios y gasométricos al inicio y a la hora de aplicación de VNI.....	157
IV.2.1.8. Complicaciones relacionadas con la VNI.....	159
IV.2.1.9. Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple.....	161
IV.2.2. Predictores de fracaso de la VNI. Análisis multivariante.....	163
IV.2.3. Estancia y Mortalidad de los pacientes según el resultado de la VNI.....	164
IV.3. ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD HOSPITALARIA EN PACIENTES CON NACG.....	165
IV.3.1. Predictores de Mortalidad Hospitalaria. Análisis univariante.....	165
IV.3.1.1. Fecha de ingreso.....	165
IV.3.1.2. Género, edad y nivel de gravedad.....	167
IV.3.1.3. Características de la NACG.....	168
IV.3.1.4. Antecedentes y comorbilidad.....	170
IV.3.1.5. Procedencia de los pacientes.....	172
IV.3.1.6. Ventiladores, parámetros ventilatorios y duración de la VNI.....	172
IV.3.1.7. Parámetros neurológicos, hemodinámicos, respiratorios y gasométricos al inicio y a la hora de aplicación de VNI.....	174
IV.3.1.8. Complicaciones relacionadas con la VNI.....	176
IV.3.1.9. Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple.....	178
IV.3.1.10. Necesidad de múltiples episodios de VNI, reingreso en UCI y fracaso respiratorio tardío.....	179
IV.3.2. Predictores de Mortalidad Hospitalaria. Análisis multivariante.....	180
IV.3.3. Estancia hospitalaria según el estado al alta hospitalaria.....	181
IV.3.4. Tiempo de VNI hasta la intubación endotraqueal y mortalidad hospitalaria...	181
V. DISCUSIÓN.....	184
V.1. GENERALIDADES.....	184
V.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS.....	186
V.3. EFECTIVIDAD DE LA VNI EN EL TRATAMIENTO DE LA IRA SECUNDARIA A NACG.....	192
V.4. SEGURIDAD DEL PACIENTE CON NACG. COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LA VNI.....	194
V.5. FACTORES PREDICTIVOS DEL RESULTADO DE LA VNI EN PACIENTES CON NACG.....	198
V.6. FACTORES PREDICTIVOS DE MORTALIDAD HOSPITALARIA EN PACIENTES CON NACG.....	204
V.7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	210
VI. CONCLUSIONES.....	211
VII. BIBLIOGRAFIA.....	213

I. INTRODUCCIÓN

I.1. NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

La neumonía es una entidad que consiste en la infección aguda del parénquima pulmonar que genera manifestaciones sistémicas, síntomas respiratorios agudos y que se acompaña de infiltrados parenquimatosos en la radiografía de tórax. Pese a los avances médicos de las últimas décadas, sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en la población general.

Las neumonías, al igual que otros tipos de infecciones, han sido clasificadas clásicamente en adquiridas en la comunidad y adquiridas en el hospital. La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) se caracteriza porque se desarrolla en el domicilio o en los pacientes hospitalizados dentro de las primeras 48 horas del ingreso. Generalmente se origina espontáneamente, sin relación con intervenciones médicas previas y es causada habitualmente por microorganismos más sensibles a los antibióticos. Al contrario, se considera que una neumonía es intrahospitalaria cuando se origina transcurridas 48 horas del ingreso, generalmente está en relación con intervenciones realizadas durante la estancia en el hospital y está causada por patógenos más resistentes a los antibióticos, debido a la presión antibiótica que existe en el medio hospitalario.

A su vez, tanto en el ambiente hospitalario como extrahospitalario, la infección pulmonar puede desarrollarse en un tipo de paciente especial, el paciente inmunodeprimido, donde la etiología, imagen radiográfica, utilización de técnicas diagnósticas y pronóstico pueden ser muy diferentes de la neumonía que afecta al paciente inmunocompetente.

Por otro lado, hay pacientes con enfermedades crónicas y con dispositivos artificiales que no están ingresados y que reciben cuidados en centros de rehabilitación o centros socio-sanitarios, acuden a hospitales de día para recibir quimioterapia, a centros de diálisis o que tienen contacto permanente o intermitente con distintos tipos de asistencia sanitaria y que cuando presentan una infección, se hace a veces difícil clasificarla como comunitaria o intrahospitalaria. De hecho, actualmente muchas de estas infecciones son clasificadas como comunitarias, aunque tienen relación directa con manipulaciones y cuidados que reciben estos pacientes y pueden estar causadas por microorganismos similares a las infecciones adquiridas en el hospital y consecuentemente el tratamiento antibiótico empírico debería ser distinto al de las infecciones comunitarias. Este tipo de

neumonía se ha definido recientemente como “Neumonía asociada a cuidados sanitarios previos”, con el acrónimo en inglés, HCAP (health care associated pneumonia) ⁽¹⁻²⁾.

Los estudios poblacionales prospectivos sitúan una incidencia anual de NAC entre 5 y 11% de la población adulta. La tasa de neumonía en nuestro país varía entre 2 y 10 casos por 1000 habitantes/año. La incidencia de esta patología oscila con la edad, siendo mayor en los extremos de la vida ⁽³⁻⁵⁾.

El número de pacientes con NAC que requieren hospitalización varía entre el 1,1 y el 4 por 1000, siendo el porcentaje de pacientes hospitalizados que requieren manejo en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) entre el 10 y el 30% ^(3,6). Asimismo, el número de ingresos aumenta con la edad (1,29 por 1000 en pacientes de 18 a 39 años frente al 13,21 por 1000 en aquellos de 55 o más años) ^(3,6).

La mortalidad a medio y largo plazo es elevada, con cifras del 8% a los 90 días, 21% al año y 36% a los 5 años ⁽⁷⁾. Sin embargo, conviene distinguir entre los pacientes con NAC que se tratan ambulatoriamente, cuya mortalidad es generalmente menor del 1%, de aquellos pacientes que requieren hospitalización, en cuyo caso la mortalidad oscila entre el 5,7% y el 14%, siendo alrededor del 30-45% en los pacientes que precisan ingreso en una UCI ⁽⁸⁻⁹⁾, y pudiendo alcanzar incluso el 50% en los pacientes que requieren soporte respiratorio ^(3,10,11).

Asimismo, la población es cada vez más anciana, siendo mayor el número de personas con comorbilidades y el de enfermos inmunodeprimidos. Como consecuencia de ello, es de prever que el número de casos de NAC aumente en el futuro ⁽⁴⁾.

En los últimos años se han producido avances importantes relacionados con la NAC, entre los que se incluyen nuevos datos epidemiológicos, cambios en los patrones de resistencia de los patógenos responsables y el uso de nuevos agentes antimicrobianos ⁽⁴⁾.

La actitud terapéutica ante un paciente con neumonía debe incluir la necesaria cobertura antibiótica de los microorganismos causales y el tratamiento de soporte de la alteración fisiopatológica que produce la infección pulmonar.

I.1.1. DEFINICIÓN DE NEUMONÍA GRAVE ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

La neumonía comunitaria, en general, se define como la infección aguda del parénquima pulmonar causada por gérmenes de origen extrahospitalario en pacientes sin contacto previo con el sistema sanitario, se asocia con síntomas de infección aguda, como la presencia de fiebre (aunque también puede estar ausente, sobre todo en la población anciana), locales como la presencia de tos, expectoración o dolor torácico y se acompaña por la presencia de un infiltrado nuevo en la radiografía de tórax.

A pesar de la importancia que tiene determinar la gravedad del paciente con neumonía, no existe hasta ahora una definición exacta y universalmente aceptada de neumonía grave adquirida en la comunidad (NACG). En muchos de los estudios se ha definido como NACG a la población de pacientes que fueron admitidos en una Unidad de Cuidados Intensivos, aunque los criterios empleados para admitir a estos pacientes en dichas unidades no han sido claramente definidos. Obviamente, en estos pacientes el riesgo de sufrir complicaciones, estancia hospitalaria y mortalidad son elevadas ⁽¹²⁻¹⁴⁾. Según algunos autores, los pacientes ingresados en UCI podrían representar hasta un 30% del total de pacientes hospitalizados por neumonía ⁽¹⁵⁾. Otros autores definen la NACG para aquellos pacientes que precisen soporte ventilatorio o hemodinámico (ventilación mecánica o tratamiento vasoactivo) ⁽¹⁶⁾.

Diferentes sociedades científicas han propuesto criterios para definir la NACG, habiendo identificado factores pronósticos para ayudar al clínico a evaluar la gravedad y el lugar de hospitalización inicial ⁽¹⁷⁾.

En 1998, el grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) y la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica intentaron clasificar la NACG, definiéndola como grave cuando el paciente presenta: ⁽¹⁸⁾

- a) Insuficiencia respiratoria grave, definida como cualquiera de las siguientes:
 - Frecuencia respiratoria (FR) > 30 respiraciones por minuto
 - Imposibilidad de mantener una saturación de oxígeno > 90% con una concentración inspirada de oxígeno > 35% (exceptuando los pacientes con hipoxemia crónica)
 - Cualquier motivo que indique ventilación mecánica

b) Sepsis grave con hipotensión o disfunción multiorgánica, que se manifiesta por cualquiera de las siguientes:

- Presencia de shock (presión sistólica < 90 mmHg o diastólica < 60 mmHg)
- Necesidad de inotropos durante más de 4 horas
- Insuficiencia renal aguda que requiere diálisis o diuresis < 0.5 ml/kg/h durante 4-6 horas en ausencia de hipovolemia

La evaluación inicial de la gravedad del paciente con NAC es clave para establecer el tratamiento y la ubicación más apropiada para su cuidado. Un retraso en la identificación de la gravedad desde la llegada del paciente al hospital y su traslado a UCI, se asocia con un aumento de la mortalidad. Asimismo, la elección del tratamiento antibiótico empírico inicial de forma precoz es crucial para la evolución y pronóstico del paciente ^(12,19,20).

I.1.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA NEUMONÍA GRAVE ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

Los microorganismos pueden llegar al parénquima pulmonar por distintas vías. Los virus, organismos “atípicos”, hongos y micobacterias, suelen utilizar la vía inhalatoria para alcanzar el tracto respiratorio inferior ⁽²¹⁾. Sin embargo, el mecanismo habitual de producción de la NAC es la colonización previa de las vías aéreas superiores por microorganismos potencialmente patógenos y la aspiración posterior de secreciones orofaríngeas contaminadas. En el adulto sano, la densidad de la población bacteriana en las secreciones faríngeas es de menos de 10^3 unidades formadoras de colonias/ml, lo que indica que la aspiración de muy pequeñas cantidades de esas secreciones puede suponer inóculos capaces de ocasionar una neumonía ⁽²²⁻²⁵⁾. A pesar de ello, las vías aéreas inferiores se mantienen relativamente estériles gracias a la acción conjunta de una serie de mecanismos defensivos. En primer lugar, la estructura y la función de la glotis y el reflejo tusígeno limitan la aspiración de secreciones faríngeas. Las vías aéreas de conducción disponen además de un sistema mucociliar y un conjunto de factores humorales (inmunoglobulinas, complemento, lactoferrina, lisozima) que destruyen los microorganismos y evitan su adhesión al epitelio bronquial. Factores como el alcohol, el tabaco, la deshidratación, la edad avanzada, la acidosis, las enfermedades crónicas de las vías aéreas, ciertos fármacos y las infecciones víricas o por gérmenes atípicos, pueden

limitar la eficacia del mecanismo mucociliar y predisponer a estas infecciones ⁽²¹⁾. Por último, el macrófago es la célula fagocítica básica que se encarga de la eliminación de los microorganismos que consiguen llegar al alvéolo. Si el inóculo bacteriano es relativamente pequeño o de baja virulencia, el macrófago puede eliminar esta carga bacteriana en menos de media hora. Si por el contrario, el inóculo bacteriano es mayor o los microorganismos son más agresivos, el macrófago inicia una respuesta inflamatoria reclutando polimorfonucleares circulantes al espacio alveolar, con participación del complemento y diversas citocinas ^(21,26,27). La membrana alveolar se inflama y se vuelve muy porosa, de forma que sale líquido e incluso hematíes y leucocitos de la sangre a los alveolos. Así, los alveolos infectados se llenan progresivamente de líquido y células y la infección se disemina por la extensión del microorganismo de unos alveolos a otros. Finalmente, grandes zonas de los pulmones, a veces lóbulos enteros e incluso un pulmón entero, se “consolidan”, lo que significa que se han llenado de líquido y restos celulares. En la neumonía, la función pulmonar está afectada por la reducción de la ventilación alveolar, mientras el flujo sanguíneo a través del pulmón prosigue normalmente. Esto da origen a dos alteraciones principales, la reducción de la superficie total de intercambio gaseoso y la disminución de la relación ventilación-perfusión, lo cual disminuye la capacidad de difusión, produciendo hipoxemia (disminución del oxígeno sanguíneo) e hipercapnia (elevación del dióxido de carbono sanguíneo) ⁽²⁸⁾.

I.1.3. ESCALAS PRONÓSTICAS EN LA NEUMONÍA GRAVE ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

El juicio clínico para evaluar la gravedad de la NAC depende de la experiencia del médico responsable, lo cual puede infravalorar o sobrestimar la gravedad del proceso. Para solventar este problema se han desarrollado escalas pronósticas de gravedad, cuyo propósito es clasificar a los pacientes en diferentes grupos de riesgo en función de la probabilidad de fallecer a los 30 días o de precisar un tratamiento más agresivo como ventilación mecánica o fármacos vasoactivos.

Las escalas pronósticas más conocidas y útiles son el *Pneumonia Severity Index (PSI)* o índice de Fine y la escala modificada y simplificada de la British Thoracic Society, CURB 65 ⁽²⁹⁻³¹⁾. Estas reglas de clasificación pronóstica han demostrado consistencia y

reproductibilidad (estimaciones de mortalidad validadas en distintas poblaciones) y mejora claramente la estimación clínica basal ⁽¹⁷⁾.

Para el cálculo del PSI (Tabla 1) se utilizan 20 variables de forma ponderada, cuya suma asigna automáticamente las clases de riesgo. Según la puntuación total se estratifica a los pacientes en 5 clases en función del riesgo de mortalidad a los 30 días. Las clases I-III corresponden a pacientes con NAC leve y la clase V a pacientes con NAC grave ⁽²⁹⁾. Diferentes trabajos posteriores han confirmado la fiabilidad de las predicciones y su valor pronóstico ⁽³²⁾.

Tabla 1. Escala pronóstica de Fine o PSI (Pneumonia Severity Index)

Características del enfermo		Puntuación	
Edad		Número de años (-10 en mujeres)	
Adquirida en asilo o residencia		+10	
Enfermedades previas:			
-	Enfermedad neoplásica	+30	
-	Enfermedad hepática	+20	
-	Insuficiencia cardiaca congestiva	+10	
-	Accidente cerebro-vascular agudo	+10	
-	Enfermedad renal	+10	
Datos de la exploración física:			
-	Estado mental alterado	+20	
-	Frecuencia respiratoria ≥ 30 / minuto	+20	
-	Tensión arterial sistólica < 90 mmHg	+20	
-	Temperatura < 35 °C o ≥ 40 °C	+15	
-	Frecuencia cardiaca ≥ 125 / minuto	+10	
Datos de laboratorio y radiológicos:			
-	pH < 7.35	+30	
-	BUN > 30 mg/dl	+20	
-	Sodio < 130 mEq/L	+20	
-	Glucosa > 250 mg/dl	+10	
-	Hematocrito $< 30\%$	+10	
-	PaO ₂ < 60 mmHg o Saturación O ₂ $< 90\%$	+10	
-	Derrame pleural	+10	
Clase de riesgo	Puntuación	Mortalidad	Lugar de atención
Clase I	*	0,1%	Ambulatorio
Clase II	< 70	0,6%	Ambulatorio
Clase III	71-90	2,8%	Ambulatorio o ingreso corto
Clase IV	91-130	8,2%	Ingreso
Clase V	> 130	29,2%	Ingreso. Considerar UCI

(*: Pacientes menores de 50 años que no cumplen ninguno de los predictores de mortalidad, de comorbilidades ni de la exploración física, pH: pH arterial, BUN: Nitrógeno ureico en sangre, PaO₂: Presión parcial arterial de oxígeno)

Para el cálculo del CURB 65 (Tabla 2), se analizan los valores de 5 variables y se añade un punto por cada variable con valor patológico. Esta escala estratifica a los pacientes en tres clases de riesgo: 0 a 1 (bajo riesgo), 2 (riesgo intermedio) y 3 a 5 (alto riesgo). Se recomienda el ingreso hospitalario cuando la puntuación es > 1 , sobre todo si existen otros factores asociados de gravedad como hipoxemia o afectación multilobar en la radiografía de tórax. En los estudios de validación, esta regla predictiva tiene una sensibilidad de 83%, especificidad de 70% y valor predictivo positivo de 26%⁽³³⁾.

Tabla 2. Escala pronóstica CURB 65

Acrónimo	Descripción	Puntuación
C	Confusión. Desorientación temporo-espacial	1
U	Urea sérica > 7 mmol/L	1
R	Frecuencia respiratoria (R espiratory Rate) ≥ 30 /min	1
B	Hipotensión arterial (B lood Pressure): Presión arterial diastólica ≤ 60 mmHg o Presión arterial sistólica < 90 mmHg	1
65	Edad ≥ 65 años	1

Clase de riesgo	Puntuación CURB 65	Mortalidad	Lugar de atención
Bajo riesgo	0-1	0,7% – 2,1%	Ambulatorio
Riesgo intermedio	2	9,2%	Considerar ingreso
Alto riesgo	3-5	14,5% - 57%	Ingreso. Considerar UCI

La limitación fundamental de estas escalas pronósticas es que no realizan una buena predicción de aquellos pacientes que requieren ingreso en UCI y tienden a sobreestimar la gravedad de pacientes ancianos o con comorbilidades, e infraestimar la gravedad en pacientes jóvenes⁽¹²⁾. Estas reglas, diseñadas para un pronóstico en el momento de la primera atención, no consideran otros factores que también influyen en la mortalidad, como la correcta antibioterapia y su precocidad, la evolución inicial, el tratamiento de las complicaciones o el nivel de cuidados. Por todo ello, no deben considerarse reglas de indicación de ingreso, sino lo que son, reglas pronósticas⁽²⁰⁾.

Una vez decidido el ingreso hospitalario, hay que diferenciar a los pacientes que requieren tratamiento en UCI. Es difícil establecer criterios homogéneos, existe gran variación en el porcentaje de pacientes ingresados en los servicios de medicina intensiva entre los distintos hospitales (con un rango entre el 4 y 17%) ⁽³⁴⁾. En un esfuerzo para predecir mejor que pacientes deben ser tratados en la UCI, la American Thoracic Society y la Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA) elaboró una nueva escala de gravedad, que incluye 2 criterios mayores y 8 criterios menores (Tabla 3). La presencia de un criterio mayor o al menos tres criterios menores indicará la necesidad de ingreso en UCI ^(20,35).

Tabla 3. Escala de gravedad para indicación de ingreso en UCI según recomendaciones IDSA/ATS

Criterios mayores	Criterios menores
Necesidad de ventilación mecánica invasiva	Frecuencia respiratoria > 30 rpm
Shock que precise fármacos vasopresores	Relación PaO ₂ /FiO ₂ < 250 mmHg
	Infiltrados multilobares
	Confusión
	Urea (BUN > 20 mg/dl)
	Leucopenia (neutrófilos < 400/μL)
	Trombopenia (plaquetas < 100000/μL)
	Hipotermia (< 36 °C)
	Hipotensión que requiere fluidoterapia agresiva

(PaO₂/FiO₂: Relación entre presión arterial de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno, BUN: Nitrógeno ureico en sangre)

En los últimos años se han desarrollado otros modelos específicos para NACG, la escala SMART-COP y un modelo español: CURXO-80. La escala SMART-COP (Tabla 4) enfocada únicamente a la predicción de la necesidad de ventilación mecánica (invasiva o no invasiva) y/o soporte vasoactivo, consta de 8 variables clínicas y analíticas con diferentes puntos de corte en función de la edad. Según el resultado, los pacientes se estratifican en 4 grupos de riesgo en función de la necesidad de soporte intensivo ⁽³⁶⁾.

Tabla 4. Escala SMART-COP

	Parámetros	Criterio	Puntuación	
S	Hipotensión arterial sistólica	< 90 mmHg	2	
M	Afectación multilobar	Sí	1	
A	Albúmina sérica	< 3.5 g/dl	1	
R	< 50 años	Taquipnea	> 25 rpm	1
	> 50 años	> 30 rpm		
T	Taquicardia	> 125 lpm	1	
C	Confusión	Sí	1	
O	< 50 años	PaO ₂ o PaO ₂ /FiO ₂ o SaO ₂	< 70 mmHg o < 333 mmHg o < 93%	2
	> 50 años	PaO ₂ o PaO ₂ /FiO ₂ o SaO ₂	< 60 mmHg o < 250 mmHg o < 90%	
P	pH arterial	< 7,30	2	
Riesgo según puntuación				
0-2 puntos	Riesgo bajo			
3-4 puntos	Riesgo moderado (1 de 8)			
5-6 puntos	Riesgo alto (1 de 3)			
> 6 puntos	Riesgo muy alto (2 de 3)			

(PaO₂: Presión parcial arterial de oxígeno, PaO₂/FiO₂: Relación entre la presión parcial arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno, SaO₂: Saturación arterial de oxígeno)

La escala CURXO-80 (Tabla 5) se propuso para predecir la mortalidad durante el ingreso hospitalario, la necesidad de ventilación mecánica (invasiva o no invasiva) y/o la aparición de shock séptico. Esta escala utiliza de forma ponderada 8 variables, agrupándose en 2 variables mayores y 6 menores. Según la puntuación total se puede estratificar a los pacientes en 5 grupos o clases de riesgo. Si se cumple un criterio mayor o al menos dos menores, existe indicación de ingreso en UCI^(32,37).

Tabla 5. Escala CURXO-80

Parámetros	Criterio	Puntuación
Mayores		
pH arterial	< 7.30	13
PA sistólica	< 90 mmHg	11
Menores		
Taquipnea	> 30 rpm	9
Urea	> 30 mg/dl	5
Confusión	Sí	5
PaO ₂ o PaO ₂ /FiO ₂	< 54 mmHg o < 250 mmHg	6
Edad	> 80 años	5
Afectación multilobar	Sí	5
Riesgo según puntuación		
Riesgo bajo	Clase 0-1	0-9 puntos
Riesgo intermedio	Clase 2	10-19 puntos
Riesgo elevado	Clase 3-4	> 20 puntos

(pH: pH arterial, PA: Presión arterial, PaO₂: Presión parcial arterial de oxígeno, PaO₂/FiO₂: Relación entre la presión parcial arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno)

Estos dos últimos modelos, SMART-COP y CURXO-80, que predicen el ingreso en UCI o el desarrollo de eventos adversos graves (ventilación mecánica, shock, fallecimiento) y que podrían justificar el tratamiento en UCI, deben ser utilizados con precaución, debido a la falta de suficientes estudios de validación externa.

Otros autores han propuesto un método basado en la clasificación PIRO (Predisposición, Infección, Respuesta y disfunción Orgánica) de la sepsis, aunque se trata más de un esquema que de un modelo de predicción detallada (Tabla 6). En el esquema PIRO se evalúan 8 variables, divididas en 4 categorías y a su valor patológico se le asigna una puntuación. Según esta puntuación, los pacientes se clasifican en 4 niveles de riesgo⁽³⁸⁾.

Tabla 6. Clasificación NACG según esquema PIRO de la sepsis

Variables	Puntuación
Predisposición:	
- Comorbilidades (EPOC, inmunodeficiencia)	1
- Edad > 70 años	1
Infección:	
- Bacteriemia	1
- Opacidades multilobares	1
Respuesta:	
- Shock	1
- Hipoxemia severa	1
Disfunción orgánica:	
- SDRA	1
- Fracaso renal agudo	1
Riesgo según puntuación	
Riesgo bajo	0-2 puntos
Riesgo medio	3 puntos
Riesgo alto	4 puntos
Riesgo muy alto	5-8 puntos

(EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, SDRA: Síndrome del Distress respiratorio del adulto)

Ninguna de las escalas citadas tiene en cuenta los mecanismos de la respuesta inflamatoria, biomarcadores, estando en la actualidad en debate y estudio su determinación para definir mejor el pronóstico de los pacientes y su correlación con la gravedad de la infección ⁽³⁹⁾. Los dos biomarcadores vinculados con la mortalidad de la NAC más estudiados son la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT), siendo los valores elevados de ambas, factores asociados a mayor mortalidad ^(4,40,41). Algunos estudios sugieren la posible utilidad de la PCT en la duración del tratamiento antibiótico y en la identificación de una causa bacteriana como origen de la infección pulmonar, aunque aún no está claramente establecido su papel en la toma de decisiones ⁽¹²⁾. En un artículo recientemente publicado por Bouadma y cols, concluyen que para pacientes no quirúrgicos afectados por una infección bacteriana e ingresados en UCI, una estrategia basada en los

niveles de procalcitonina podría reducir la duración del tratamiento antibiótico sin aparentes efectos adversos, aunque sin diferencias significativas en términos de mortalidad o días de ventilación mecánica ⁽⁴²⁾.

Actualmente también se están estudiando otros marcadores tanto a nivel sistémico como pulmonar, tales como la pro-adenomedulina, neopterina, copeptina, pro-péptido natriurético atrial (pro-ANP), provasopresina y el CALC-1 (gen productor de la prohormona de calcitonina) y biomarcadores pulmonares (RAGE, HMGB-1, sTREM-1), aunque la utilidad de los mismos para clasificar a los pacientes con neumonía aún está por determinar ⁽¹²⁾. La aplicación aislada de estos marcadores no aporta ventajas sobre las escalas pronósticas habituales, pero el uso conjunto de estas escalas y biomarcadores se vislumbra como una herramienta útil en la toma de decisiones ⁽⁴¹⁾.

I.1.4. EPIDEMIOLOGIA Y PRONÓSTICO

Considerando la NACG como aquella neumonía que requiere ingreso en UCI, el porcentaje de pacientes hospitalizados que requieren manejo en dicho servicio varía entre el 10% y el 30%, según las diferentes series ⁽³⁾, siendo las complicaciones, estancia hospitalaria y mortalidad elevadas, variando esta última entre 22% y 54% ^(15,43). Las principales causas de muerte en los pacientes con NACG incluyen hipoxemia refractaria, shock refractario y otras complicaciones asociadas como fracaso multiorgánico ⁽⁴⁴⁾.

La NAC es una enfermedad más frecuente en pacientes de edad avanzada ⁽²⁰⁾ y en presencia de diversos factores de riesgo. Hay numerosos estudios dirigidos a valorar los factores de riesgo para la NACG, aunque aproximadamente un tercio de los pacientes son previamente sanos. En general, los factores que predisponen a la NACG incluyen la presencia de enfermedades crónicas (EPOC, insuficiencia cardiaca, hepatopatía crónica, diabetes mellitus), neoplasias y otros estados de inmunodeficiencia y el tratamiento antibiótico previo ^(1,10,44).

Sin embargo, el impacto que cada uno de los factores tiene de forma independiente es más difícil de determinar ⁽⁴⁵⁾. La edad ha sido considerada durante mucho tiempo un factor de riesgo para desarrollar NAC y un factor asociado con una mala evolución. La neumonía es más frecuente en las personas de edad avanzada y conlleva una mayor morbilidad y mortalidad que en la población joven, así como una mayor estancia

hospitalaria y mayor tiempo de recuperación ⁽¹¹⁾. La población anciana es una población muy heterogénea, con unos individuos sanos y otros con diferentes comorbilidades y diferentes grados de severidad. Por ello, si bien la neumonía es más frecuente en la población anciana, probablemente no sea debido únicamente a la influencia de la edad, sino a la enfermedad, o enfermedades de base ⁽²⁰⁾. Pese a estas consideraciones, cabe apuntar que las últimas epidemias de neumonía debido al virus de la gripe H1N1 que ha afectado fundamentalmente a pacientes jóvenes, ha condicionado una disminución en la edad media de los pacientes con NACG ⁽⁴⁶⁻⁵³⁾.

I.1.5. MICROBIOLOGÍA DE LA NACG

La microbiología de la NAC ha sido extensamente estudiada, aunque, en un 40-70% de los casos, el origen microbiológico es desconocido ⁽⁴⁴⁾. El patógeno que se aísla con mayor frecuencia en los pacientes con NACG ingresados en UCI es el *Streptococcus Pneumoniae*. Aunque en los últimos años, la incidencia ha disminuido debido al uso de la vacuna anti-neumocócica en niños y adultos con factores de riesgo y a la disminución en la adicción al tabaco ⁽¹⁷⁾.

Otros patógenos del tracto respiratorio asociados con NACG incluyen: *Haemophilus Influenzae*, *Klebsiella Pneumoniae*, *Legionella Pneumophila*, *Staphilococcus Aureus* y diferentes tipos de virus. Las infecciones mixtas con patógenos relacionados con cuadros clínicos típicos y atípicos ocurren en aproximadamente el 5 al 40% de los casos.

Así mismo, se ha relacionado el tipo de germen causante de la infección con el pronóstico. Los patógenos más frecuentemente asociados con una mayor mortalidad son *Streptococcus Pneumoniae*, *Staphilococcus Aureus* (fundamentalmente meticilin-resistente), *Legionella Pneumophila* y *Pseudomonas Aeruginosa*. Actualmente el interés se ha centrado en los pacientes que presentan infección por *Streptococcus Pneumoniae* resistente a antibióticos habituales, aunque según varios estudios no se ha confirmado la relación entre *Streptococcus Pneumoniae* resistente y peor pronóstico.

I.1.6. MANEJO CLÍNICO DE LA NACG

Tanto la introducción de la penicilina y otros antibióticos posteriores como la aparición de los cuidados intensivos modernos han contribuido a la reducción de la mortalidad de la NACG, aunque ésta persiste elevada en torno al 22-54%. A pesar de que el envejecimiento de la población, con un mayor número de comorbilidades y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida ha contribuido en los últimos años a esta elevada mortalidad, hay pacientes jóvenes y aparentemente sanos que continúan muriendo como consecuencia de la neumonía comunitaria ⁽⁴⁴⁾. La antibioticoterapia sigue siendo la piedra angular en el tratamiento de la NACG, aunque hay otros tratamientos no antibióticos y terapias de soporte que ocupan un importante papel en la evolución y pronóstico de este grupo de pacientes.

Muchos de los indicadores de calidad como la administración precoz de antibióticos o el uso de antibióticos adecuados según las guías de práctica clínica, han demostrado mejoría del pronóstico en la NACG, observándose que el retraso en el inicio del tratamiento antibiótico se asocia con una mayor mortalidad ^(17,54-55). La selección de la antibioterapia empírica ha sido objeto de debate. Los resultados de estudios retrospectivos y prospectivos indican que la administración de una combinación de antibióticos, concretamente un beta-lactámico (que cubra *Streptococcus Pneumoniae*) con un macrólido (que cubra bacterias atípicas, como *Legionella Pneumophila*), disminuye la mortalidad. En caso de imposibilidad de administrar macrólidos, se debería optar por la combinación de beta-lactámico más quinolona ^(3,17,44). Si la probabilidad de infección por el virus de la gripe es elevada (exposición a personas afectadas, virus de la gripe activo en la comunidad, infiltrados parcheados bilaterales, niveles de procalcitonina bajos) debería añadirse al tratamiento Oseltamivir ⁽¹⁷⁾. En los casos particulares de sospecha clínica de NACG causada por *Pseudomonas Aeruginosa* (especialmente en pacientes con patología respiratoria crónica, con tratamiento corticoideo previo o inmunodeprimidos), se recomienda tratar a los pacientes con la asociación de dos antibióticos antipseudomónicos: beta-lactámicos (cefepime o piperacilina-tazobactam), fluorquinolonas (levofloxacino o ciprofloxacino), aminoglucósido o carbapenems ⁽¹⁷⁾. Además de administrar una combinación de antibióticos antipseudomónicos, se debe cubrir *Staphilococcus Pneumoniae* y *Legionella Pneumophila* ⁽⁴⁴⁾. La combinación de un carbapenem o

piperacilina/tazobactam con levofloxacino es probablemente la más indicada en la actualidad, aunque existen otras posibilidades ⁽³⁾. Algunos autores sugieren que es más seguro añadir empíricamente un tratamiento antipseudomónico a todos los pacientes admitidos en UCI. Otros autores opinan que los pacientes deberían estratificarse según el riesgo de infección por *Pseudomonas Aeruginosa* ^(20,56). En el caso de sospecha clínica de NACG causada por *Staphylococcus Aureus* resistente a la meticilina (especialmente si ha habido tratamiento corticoideo previo o infección por el virus de la gripe), se debe añadir al tratamiento linezolid o vancomicina, aunque manteniendo levofloxacino, para no retirar la cobertura para *Streptococcus Pneumoniae* y *Legionella Pneumophila* ^(17,57). Si la sospecha clínica es de NACG causada por microorganismos anaerobios y neumonía aspirativa, la recomendación es la administración empírica de amoxicilina-clavulánico a dosis elevadas, ertapenem, piperacilina-tazobactam, clindamicina o moxifloxacino ⁽³⁾.

Aunque el tratamiento antibiótico es la parte fundamental y la medida más eficaz en el manejo de la neumonía, existen también otras terapias no antibióticas, entre las que se encuentran la terapia inmunomoduladora con corticoides sistémicos ^(44,58). Esta terapia, en la NACG presenta una gran controversia. No hay suficientes datos para apoyar el uso rutinario de corticoides en la NACG. Actualmente no existe ningún tratamiento modificador de la respuesta inflamatoria que pueda recomendarse de forma sistemática ^(4,12,59). En los casos en los que se desarrolle sepsis grave, la proteína C activada (PCA) es un importante modulador de inflamación y coagulación en la sepsis ^(4,20,44,58,60-61), aunque en la actualidad ha sido retirada del mercado debido a resultados poco satisfactorios en los últimos estudios publicados ⁽⁶²⁻⁶³⁾. Recientemente se ha estudiado el efecto antiinflamatorio e inmunomodulador de los macrólidos y las estatinas, aunque son necesarios más estudios aleatorizados para valorar si estas terapias son realmente beneficiosas en esta patología ⁽¹⁷⁾.

A pesar de las recomendaciones, diversos estudios han objetivado una elevada variabilidad en el manejo “real” de los pacientes con NACG, algo que puede tener consecuencias en su evolución. Se ha comprobado que el cumplimiento de las recomendaciones establecidas en las guías de práctica clínica se asocia con una disminución de la mortalidad ⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾.

Finalmente, los casos de NACG que desarrollen shock séptico y síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM), pueden precisar tratamiento de soporte ventilatorio con VNI (Ventilación mecánica no invasiva) o VMI (Ventilación mecánica invasiva), soporte hemodinámico con fármacos vasoactivos y/o soporte renal mediante técnicas continuas de depuración extrarrenal.

I.2. INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

I.2.1 DEFINICIÓN DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

El sistema respiratorio desempeña, entre otras, la función vital del intercambio gaseoso entre el torrente sanguíneo y el entorno. Por medio de esta función, el oxígeno (O_2) es transportado hasta la superficie alveolar donde difunde a través de la membrana alveolo-capilar. Una vez en la sangre, el O_2 se une principalmente a la hemoglobina (y un pequeño porcentaje permanece disuelto en el plasma) y unido a esta proteína, es transportado 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_2), que realiza el recorrido contrario al O_2 , para finalmente ser espirado a la atmósfera. La insuficiencia respiratoria es, por tanto, aquel síndrome en el cual se produce incapacidad por parte del sistema respiratorio, para poder realizar un intercambio gaseoso adecuado, que cubra necesidades metabólicas del individuo ⁽⁶⁷⁾. La definición de insuficiencia respiratoria se ha realizado de forma clásica mediante la realización de una gasometría arterial, quedando así reflejada la hipoxemia, como un nivel arterial de Presión parcial de oxígeno (PaO_2) menor de 60 mmHg y la hipercapnia como un aumento de la Presión parcial de dióxido de carbono ($PaCO_2$) mayor de 45 mmHg, respirando aire ambiente, a nivel del mar, en estado de vigilia y en reposo ⁽⁶⁸⁻⁶⁹⁾.

Esta definición se ha mantenido hasta la primera mitad de la década de los 60 del siglo pasado. Recientemente, se han presentado otras definiciones más restrictivas, que implican una mayor severidad del cuadro clínico. De esta manera, se define, la insuficiencia respiratoria hipercápnica, como una $PaCO_2$ mayor de 45 mmHg y la insuficiencia respiratoria hipoxémica, como una PaO_2 menor de 55 mmHg, cuando la fracción inspirada de oxígeno es mayor o igual a 0,6 ⁽⁷⁰⁾. Sin embargo, la diferenciación entre hipoxémica e hipercápnica debe valorarse junto a los antecedentes, síntomas y signos de enfermedad. Además, en muchas ocasiones, el fracaso respiratorio hipoxémico e hipercápnico coexisten y la insuficiencia respiratoria, que inicialmente puede ser hipoxémica, puede complicarse y desarrollar insuficiencia respiratoria hipercápnica. y, por el contrario, un fracaso hipercápnico puede agravarse con un proceso patológico del parénquima pulmonar y desarrollar hipoxemia.

I.2.2. TIPOS Y ETIOLOGIA

Se pueden diferenciar dos formas de insuficiencia respiratoria ⁽⁷⁰⁾.

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

I.2.3. MANEJO DE LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA

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⁽⁷¹⁾.

El mecanismo primario causante del episodio de insuficiencia respiratoria suele ser fácilmente identificable, aunque es muy frecuente que se asocien otros que potencien al anterior. 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.

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”, siendo imprescindible el soporte respiratorio artificial. Es por ello, que en el marco de las medidas básicas de soporte vital, es prioritario y definitorio de cara al pronóstico del paciente a corto, medio y

largo plazo, asegurar un correcto intercambio gaseoso. La asistencia respiratoria se puede realizar, básicamente, de tres formas:

- **Oxigenoterapia convencional.** Mediante la aplicación de un flujo de aire enriquecido en O₂ a través de dispositivos como gafas nasales, mascarillas tipo Venturi o mascarilla con bolsa de reservorio.
- **Oxigenoterapia de alto flujo mediante cánula nasal y humidificación activa.** Actualmente 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 aportar flujos muy elevados, en torno a los 40 a 60 litros/minuto, creando así una FiO₂ alta y estable, con la posibilidad de que este flujo tan elevado cree un reservorio de oxígeno en la vía respiratoria superior y un efecto de Presión Positiva al Final de la Espiración (PEEP). Para impedir los efectos secundarios de este flujo de oxígeno tan elevado, es preciso que el gas suministrado tenga un grado de humedad elevado, lo cual sólo se puede conseguir con humidificación activa, por lo que estos sistemas, incluyen un calentador humidificador acoplado. Constituyen un modo alternativo de oxigenación eficaz, con elevada experiencia en el tratamiento domiciliario de enfermos con insuficiencia respiratoria crónica ⁽⁷²⁾, en la IRA postquirúrgica, 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 ⁽⁷³⁻⁷⁴⁾. En recientes estudios publicados, esta terapia mejora la confortabilidad y parece disminuir la necesidad de intubación endotraqueal en pacientes seleccionados ^(73,75-81).
- **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 no es suficiente para mantener una adecuada situación clínica y/o gasométrica ⁽⁸²⁻⁸³⁾.

Las complicaciones que pueden presentar los pacientes sometidos a ventilación mecánica invasiva (a través de tubo endotraqueal) son múltiples, siendo la más importante la infección respiratoria, debida a diversos factores, pero fundamentalmente a la abolición de los mecanismos de defensa del tracto respiratorio una vez instaurada la vía aérea artificial ⁽⁸⁴⁾.

- **No Invasiva (VNI).** Esta modalidad terapéutica se define como aquel soporte ventilatorio en el que la interfaz entre el paciente y el ventilador prescinde de la necesidad de intubación. De esta forma se evita el principal problema de la VMI, las complicaciones asociadas a la intubación ⁽⁸⁵⁾, que a su vez condicionan de forma decisiva el pronóstico de los pacientes, especialmente en aquellos individuos afectados de insuficiencia respiratoria crónica y/o con diferentes niveles de inmunosupresión. 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 ⁽⁸⁵⁻⁸⁶⁾. 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.

La importancia de la neumonía asociada a ventilación mecánica invasiva viene determinada por dos factores, su frecuencia y su elevada morbimortalidad. Entre el 8 y 28% de los pacientes en VM van a presentar esta complicación en el curso de la hospitalización, presentando una mortalidad que puede alcanzar al 50% de los pacientes e incluso hasta el 76% en las formas más graves de IRA ⁽⁸⁷⁾. Aunque la neumonía asociada a ventilación mecánica sigue siendo la complicación más importante en el paciente intubado, los riesgos asociados a la intubación y ventilación mecánica abarcan desde los que pueden producirse en el momento de la intubación a los que se ponen de manifiesto una vez extubado el paciente. Pero incluso, algunos autores describen otros riesgos derivados de la ventilación mecánica convencional, habiéndose hipotetizado sobre la interacción entre ventilador y desarrollo de disfunción orgánica ⁽⁸⁸⁾.

Por todo ello, la ventilación mecánica no invasiva surge como una modalidad de aporte de ventilación para el paciente con IRA, generalmente aplicando presión positiva, mediante la utilización de dispositivos diferentes al tubo endotraqueal. De esta manera, mantiene las barreras y mecanismos fisiológicos de defensa del tracto respiratorio, e intenta minimizar las complicaciones tan frecuentes y potencialmente graves que se asocian a la VMI y la intubación ^(86,89-91), siendo la más importante de ellas la infección nosocomial respiratoria ⁽⁹²⁻⁹³⁾. Sin embargo, los beneficios de la VNI sólo se obtienen cuando se alcanza el éxito de la técnica, que depende de la colaboración del paciente, una adecuada indicación, la enfermedad que origine la insuficiencia respiratoria aguda, los recursos materiales disponibles y, fundamentalmente, la formación, dedicación y disponibilidad del personal que aplica el soporte respiratorio ⁽⁹⁴⁾.

I.2.4. RELEVANCIA CLÍNICA DE LA IRA

La prevalencia e incidencia de la insuficiencia respiratoria aguda dependen de la definición aplicada y de la población estudiada ⁽⁹⁵⁾. 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 ⁽⁹⁶⁻⁹⁷⁾. La incidencia de la forma más severa, el SDRA (Síndrome de distrés respiratorio del adulto), ha sido estimada en 33,8 casos por 100.000 habitantes y año ⁽⁹⁸⁾. Sin embargo, en los últimos años y 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⁽⁹⁹⁾. Esta discrepancia en la incidencia pueden estar motivada por las diferentes definiciones utilizadas del síndrome, por los diseños de los estudios (retrospectivos frente a prospectivos) y por 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⁽⁸³⁾. Además, afectan a un grupo poblacional, los ancianos, cada vez más numeroso y con más comorbilidades⁽¹⁰⁰⁾. 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 pacientes admitidos, pero muy frecuente, oscilando entre 13,3% y 64%⁽¹⁰¹⁻¹⁰³⁾, relacionándose además con una mortalidad elevada, en torno al 40%, en estrecha relación con la enfermedad subyacente, su severidad y grado de disfunción orgánica coexistente⁽⁹⁵⁾. 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^(96,104-105), pese a lo cual aún persiste elevada⁽¹⁰⁶⁾.

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%⁽¹⁰⁷⁻¹⁰⁸⁾, 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⁽¹⁰⁹⁾. 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⁽¹¹⁰⁻¹¹¹⁾.

I.3. VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA

I.3.1. RECUERDO HISTÓRICO

Los primeros sistemas de ventilación mecánica no invasiva utilizaban un generador de presión negativa peritorácico. El primer respirador “de cuerpo” descrito fue uno tipo tanque desarrollado por el médico escocés John Dalziel en 1838. Consistía en una caja hermética donde el paciente estaba sentado sacando la cabeza y sellándose a nivel del cuello. Con un fuelle accionado manualmente se generaba la presión negativa ⁽¹¹²⁾. Sin embargo, fue en torno al año 1900, con la llegada de la energía eléctrica, cuando emergieron los sistemas más avanzados. En 1928, Philip Drinker desarrolla el denominado “pulmón de acero”, que consistía en un gran cilindro metálico, con un orificio en un extremo para la cabeza del paciente, dentro del cual se generaba presión negativa con objeto de ayudar al esfuerzo ventilatorio y/o mitigar la fatiga de los músculos respiratorios⁽¹¹³⁾. En 1931, J.H.Emerson construyó una versión del pulmón de acero más sencilla y ligera que podía ser accionada manualmente en caso de fallo eléctrico. En los años siguientes se desarrollaron varias modalidades más de respiradores de presión negativa, como el “respirador concha” o coraza, que consistía en una concha de hierro que cubría la parte anterior del tórax, la “neumocama”, que administraba una presión intermitente abdominal, y la “cama balancín”, usado por algunos pacientes afectos de poliomielitis como soporte respiratorio crónico ⁽¹¹⁴⁻¹¹⁶⁾. Estos ventiladores presentaban numerosos inconvenientes, destacando entre ellos la gran tendencia a provocar la obstrucción de la vía aérea superior. Estos problemas fueron superados con la creación de respiradores que funcionaban con presiones positivas, insuflando los gases hacia la vía aérea del paciente. Fue en torno a 1952, durante la gran epidemia de poliomielitis de Copenhague, cuando el uso de respiradores con presión positiva superó los resultados de los que proporcionaban presión negativa, fundamentalmente por la mejor protección y aislamiento de la vía aérea junto a un manejo más adecuado de secreciones respiratorias. Este hecho propició el uso de la ventilación invasiva con presión positiva, que se incrementó de forma espectacular, una década más tarde, con el desarrollo de las Unidades de Cuidados Intensivos y con el perfeccionamiento de la técnica de la intubación endotraqueal ⁽¹¹⁷⁾.

Con el auge de la ventilación mecánica invasiva, la aplicación no invasiva de presión positiva intermitente, a mediados del siglo XX, quedó circunscrita a la administración de broncodilatadores aerosolizados en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma ⁽¹¹⁸⁾. Sin embargo, algunos años antes, algunos ensayos como el de Barach, comenzaron a apuntar su posible utilidad terapéutica en entidades tales como el edema agudo de pulmón (EAP) de origen cardiogénico ⁽¹¹⁹⁾.

Durante los años siguientes descendió drásticamente su uso debido principalmente a la publicación de estudios donde no se encontraban beneficios con el tratamiento con VNI de presión positiva intermitente y el tratamiento nebulizador estándar en pacientes con EPOC. Quizá la principal razón fue la escasa duración del tratamiento (sólo 10-15 minutos, 3-4 veces al día) para dar una adecuada asistencia respiratoria. También pudo influir el uso de la interfase, principalmente boquillas y algunas mascarillas faciales, con escasa aceptación para la administración crónica de este tratamiento, debido a la mala tolerancia por parte del paciente. Por otro lado, los ventiladores utilizados no disponían de una adecuada compensación de fugas ⁽¹²⁰⁻¹²²⁾.

En los años ochenta, la VNI con presión positiva reapareció con la introducción de la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) con mascarilla nasal, en el tratamiento del síndrome de apnea-hipoapnea durante el sueño (SAHS). Este hecho favoreció la reintroducción de la VNI en el arsenal terapéutico del enfermo respiratorio crónico y constituyó un gran impulso para su ensayo en diferentes procesos respiratorios. No obstante, el gran desarrollo de esta técnica se produjo en la década de los noventa, a raíz de la introducción de la presión de soporte (PS) como modalidad ventilatoria ⁽¹²³⁾. El progresivo desarrollo tecnológico, favoreció la aparición de nuevas interfaces respirador-paciente, mejor toleradas y de nuevos respiradores cada vez más sofisticados. Esto contribuyó a una franca mejoría en los resultados de la técnica, fundamentalmente por la aplicación cada vez más selectiva e individualizada, en respuesta a los requerimientos puntuales de cada paciente. Todo ello ha suscitado un gran interés en las últimas décadas, tanto a nivel académico como clínico, por esta modalidad de soporte ventilatorio. Por este motivo, son múltiples las revisiones disponibles y meta-análisis sobre la aplicación de VNI en el manejo de la insuficiencia respiratoria aguda y crónica agudizada ^(93,124,121,126-145), varias conferencias de consenso y guías de práctica clínica ⁽¹⁴⁶⁻¹⁴⁹⁾. Entre éstas últimas

recientemente publicadas, se encuentran las guías de actuación en el fracaso respiratorio agudo por la Canadian Critical Care Society⁽¹⁵⁰⁾.

I.3.2. EPIDEMIOLOGIA DE LA UTILIZACION DE LA VNI EN EL PACIENTE AGUDO

La epidemiología sobre la utilización de la VNI en el paciente agudo ha sido recientemente revisada por Pierson, sumalizando los resultados obtenidos de encuestas realizadas a médicos o instituciones sobre el uso de VNI y también analizando los resultados de estudios observacionales⁽¹⁵¹⁾. 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⁽¹⁵²⁾. Sin embargo las encuestas en que se basa estos datos fueron publicadas entre 1997 y 2006, por lo que es posible que la disponibilidad de utilización de la VNI haya aumentado. En la encuesta más reciente⁽¹⁵³⁾ 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 SAPS III (Simplified Acute Physiology Score III) 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% de los casos y ventilación con soporte de presión el resto. La indicación más frecuente de terapia no invasiva fue EPOC, aunque únicamente el 17,4% de ellos recibieron VNI. La mortalidad en la UCI de los pacientes en VNI fue del 18,4% y la hospitalaria del 27,8%⁽¹⁵⁴⁾. En un estudio finlandés realizado en 25 UCIs durante un periodo de 8 semanas⁽¹⁵⁵⁾, se analizaron todos los pacientes ingresados con IRA y se concluyó que el soporte ventilatorio no invasivo fue iniciado en el 19% de los pacientes. En la encuesta realizada en UCIs españolas durante el año 2005⁽¹⁵⁶⁾, se obtuvo una respuesta del 48% y una disponibilidad de VNI del 98%. El 80% de los intensivistas respondían que ante un EPOC exacerbado o un EAPc (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 ⁽¹⁵⁷⁾.

Menos estudiado es la disponibilidad y utilización de la VNI en el medio extra-hospitalario. En este sentido una encuesta nacional francesa obtuvo que el 91% de las unidades de cuidados intensivos móviles disponían 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 EAPc. En el resto de causas de fracaso respiratorio, la utilización de VNI fue muy heterogénea y frecuentemente no se adherían a las recomendaciones vigentes para su utilización ⁽¹⁵⁸⁾.

Por último, en una reciente auditoria 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 ⁽¹⁵⁹⁾, se observó que 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. La terapia con VNI se utiliza frecuentemente como techo de tratamiento incluso en pacientes donde su eficacia no se ha demostrado.

I.3.3. FUNDAMENTOS FISIOLÓGICOS DE LA VNI EN LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA

La ventilación mecánica no invasiva (VNI) es una técnica diseñada para “mejorar” la función respiratoria espontánea del paciente, sin requerir para ello el abordaje y aislamiento de la vía aérea. La aplicación de VNI puede realizarse con diferentes interfases y mascarillas. El soporte respiratorio no invasivo puede ser proporcionado utilizando un ventilador controlado por presión, controlado por volumen, con dos niveles de presión (BiPAP), o bien con un dispositivo que genere una presión continua en la vía aérea

(CPAP). La elección de uno u otro, dependerá del equipo que dispongamos y de las características del paciente. La principal virtud de este sistema ventilatorio no invasivo es que no precisa del aislamiento de la vía aérea ni de la administración de fármacos sedantes, por tanto el paciente está consciente y colaborador, manteniendo íntegro su estímulo inspiratorio aunque su capacidad ventilatoria puede estar deprimida. Por su facilidad de uso, los modos ventilatorios no invasivos más usados son aquellos que suministran un “soporte inspiratorio de apoyo” a la ventilación espontánea (presión de soporte), a la que se puede añadir presión positiva al final de la espiración (PEEP), que en el caso de la VNI se conoce como EPAP (*Expiration Positive Airway Pressure*).

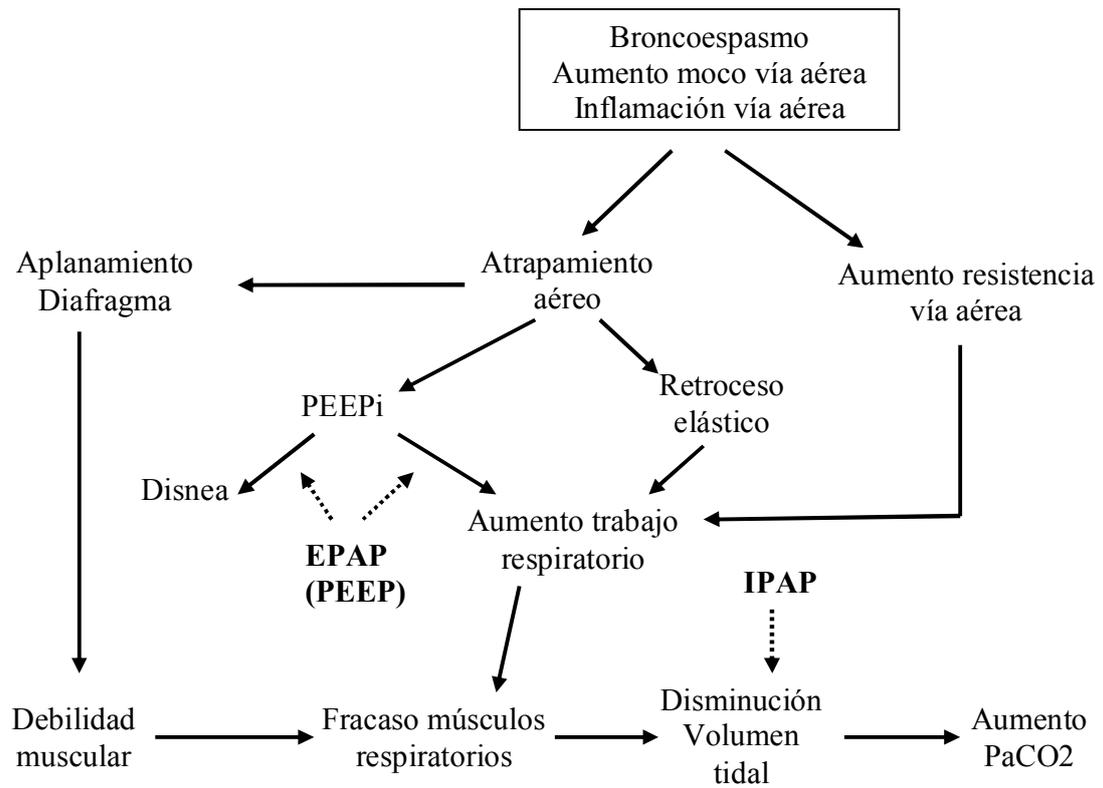
Los efectos fisiológicos de la VNI en el trabajo respiratorio, patrón ventilatorio, mecanismos del sistema respiratorio y función hemodinámica han sido objeto de una revisión realizada por Kallet en 2009 ⁽¹⁶⁰⁾. De forma resumida, los principales efectos de la VNI sobre el sistema cardiorrespiratorio, podemos dividirlos según se trate de un paciente con patología respiratoria crónica o aguda.

1.3.3.1. APLICACIÓN DE VNI EN PACIENTE CON EPOC. RESPUESTA FISIOLÓGICA

En pacientes con 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 hiperinsuflación 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, hipercapnia 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 PaCO₂, incluso con un volumen minuto normal o elevado, los músculos respiratorio no son capaces de generar suficiente ventilación alveolar para eliminar todo el CO₂ generado por el metabolismo celular. La mejoría de esta situación

supone optimizar la ventilación alveolar modificando el patrón respiratorio y disminuyendo el trabajo muscular. Antes de que se produzca la claudicación de la musculatura respiratoria, se debe valorar la instauración de una ayuda mecánica que mejore el intercambio gaseoso y rompa dicho círculo. En este contexto, la VNI se convierte en una herramienta útil para reducir el trabajo respiratorio y evitar la intubación, mejorando así la supervivencia y disminuyendo la estancia hospitalaria, según se evidencia en diferentes estudios publicados a lo largo de los últimos años ^(141,161-167).

La combinación de EPAP 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 PaCO₂ se reduce, normalizándose el pH y produciendo un progresivo descenso de la actividad diafragmática tal como lo demuestran los estudios electromiográficos ⁽¹⁶¹⁾. Debe tenerse en cuenta que la aplicación de PEEP nunca debe exceder a la auto-PEEP, debido a que entonces aumentaría la hiperinsuflación. El mecanismo de acción de la VNI en el proceso fisiopatológico de la IRC agudizada del paciente EPOC se expone en la Figura 1 ⁽⁶⁴⁾.



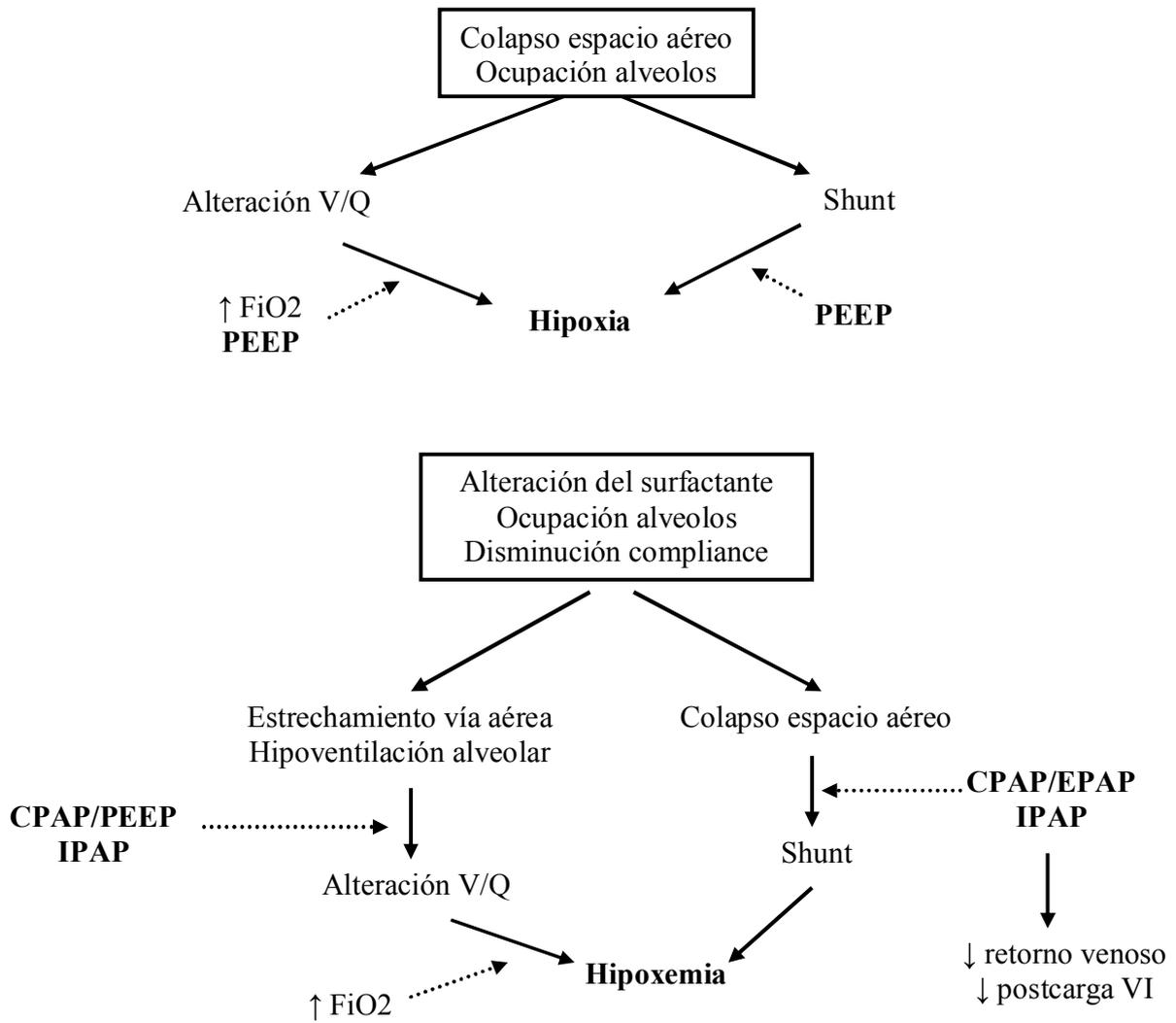
(EPAP-PEEP: Presión positiva al final de la espiración, IPAP: Presión positiva inspiratoria en la vía aérea)

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

I.3.3.2. APLICACIÓN DE VNI EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA HIPOXÉMICA. RESPUESTA FISIOLÓGICA

Desde un punto de vista clínico, existen fundamentalmente dos grupos etiológicos en la insuficiencia respiratoria aguda (IRA) hipoxémica: la producida por cardiopatía, como el EAPc y la que no está producidas por cardiopatía, donde se incluyen básicamente la neumonía, la IRA postoperatoria y el SDRA. Esta diferencia es clínicamente importante ya que el EAP cardiogénico es una entidad que típicamente responde con rapidez al tratamiento específico y sin embargo, el curso clínico de los otros tipos de IRA es más lento. Cuando se utiliza la VNI en los pacientes con IRA hipoxémica, el objetivo es la mejoría del intercambio gaseoso mediante el incremento del nivel de oxigenación tisular, la disminución del trabajo respiratorio y la mejora en el patrón de respiración superficial habitual en la IRA ^(145,168).

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/PEEP produce un reclutamiento de alveolos con una mejoría de la ventilación/perfusión y del shunt pulmonar en los parénquimas afectados por diferentes patologías. En los pacientes con edema pulmonar, la aplicación de la presión positiva puede condicionar una disminución del retorno venoso y de la postcarga del ventrículo izquierdo.



(CPAP: Presión positiva continua en la vía aérea, EPAP-PEEP: Presión positiva al final de la espiración, IPAP: Presión positiva inspiratoria en la vía aérea, V/Q: Relación ventilación/perfusión, FiO_2 : Fracción inspirada de oxígeno, VI: Ventrículo Izquierdo) ⁽⁶⁴⁾.

Figura 2. Actuación de la VNI en la fisiopatología de los pacientes con IRA hipoxémica

Con el apoyo de la VNI se consigue disminuir el esfuerzo muscular y reducir el índice de trabajo respiratorio, mejorando así los volúmenes pulmonares y el intercambio de gases ⁽¹⁶⁹⁻¹⁷²⁾. Existen varios los estudios que han examinado de forma específica los efectos de la VNI sobre el trabajo de la musculatura respiratoria, tanto en individuos afectados de patología respiratoria obstructiva como restrictiva ^(161,168,173-176). En los pacientes tratados con éxito mediante VNI, existe una clara relación entre el descenso de la frecuencia respiratoria a medida que se incrementa el volumen corriente desarrollado ^(162,177). 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 ^(162-163,177-184), como en el fracaso respiratorio agudo ^(86,145,169-171,185-188). 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 EAPc ⁽¹⁸⁹⁻¹⁹¹⁾, con especial interés sobre estos últimos, que además presenten, de forma conjunta a la hipoxia, elevados niveles de PaCO₂ ⁽¹⁹²⁾ 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 ⁽¹⁹³⁾. 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 ⁽¹⁷³⁾ en un estudio sobre VNI aplicada mediante soporte de presión concluyeron que ésta no induce grandes alteraciones hemodinámicas, salvo cuando se asociaba presión positiva al final de la espiración.

Thorens y cols ⁽¹⁹⁴⁾ 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 parece ser determinantes en la pérdida del agua corporal total y de la desaparición del edema.

En otro estudio ⁽¹⁹⁵⁾ se compararon 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 PaO₂ aumentaba y la PaCO₂ 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 ⁽¹⁹⁶⁾.

I.3.4. MODALIDADES DE VNI

Los diferentes modos ventilatorios utilizados para aplicar ventilación no invasiva han sido analizados en varias revisiones, recientemente publicadas ⁽¹⁹⁷⁻¹⁹⁹⁾.

I.3.4.1. PRESIÓN POSITIVA CONTINUA SOBRE LA VÍA AÉREA

La presión positiva continua sobre la vía aérea, con el acrónimo CPAP (*continuous positive airway pressure*), 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 alveolos 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 ⁽²⁰⁰⁾. Además, al disminuir la presión transmural del ventrículo izquierdo, se logra reducir la postcarga e incrementar el gasto cardiaco ⁽²⁰¹⁾, siendo una modalidad ideal para el tratamiento del EAPc ⁽²⁰²⁾. 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 ⁽²⁰³⁾.

El rango de presiones que se utiliza habitualmente en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda oscila entre 5 y 15 cmH₂O. La forma de administración de estas presiones puede realizarse mediante dos mecanismos utilizados en la clínica diaria ⁽²⁰⁴⁾:

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, que 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 cmH₂O. 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 CO₂. Debido a su sencillez, su bajo peso y pequeño tamaño, este dispositivo es fácilmente transportable y se ha usado mucho en el medio hospitalario para utilización inmediata y transporte de pacientes con edema agudo de pulmón ⁽²⁰⁵⁾. 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 ⁽²⁰⁶⁾.

I.3.4.2. 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 ⁽²⁰⁷⁾. 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 tidal inspiratorio. El esfuerzo inspiratorio es detectado por el sensor de flujo o presión del ventilador que pueden disponer de un nivel de sensibilidad regulable. En general, se puede afirmar que los ventiladores que inician la ventilación mediante el alcance de un nivel establecido (trigger) de flujo son más sensibles que los que funcionan con sensores de presión. La sensibilidad del trigger debe optimizarse de acuerdo con las necesidades del paciente, teniendo en cuenta que un trigger demasiado sensible puede causar un autodisparo del ventilador (ventilación no 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 este cae más allá de un umbral determinado por el ventilador, se produce la espiración.

El sistema más conocido es el modo BiPAP o de aplicación mediante dos niveles de presión positiva en la vía aérea. 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, *Inspiration Positive Airway Pressure*) 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 en detrimento de los ventiladores convencionales a un empleo minoritario, sobre todo, con los últimos modelos que presentan 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 CO₂. Este inconveniente se ha podido evitar, al menos en parte, administrando de entrada un nivel de EPAP de al menos 6 cmH₂O o bien mediante unas válvulas anti-rebreathing que permiten la eliminación de CO₂ sin aumentar las fugas del sistema. 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 ⁽²⁰⁸⁾.

I.3.4.3. 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 (a partir de 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 ⁽²⁰⁷⁾. 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 ⁽¹²⁴⁾.

I.3.4.4. VENTILACIÓN NO INVASIVA POR PRESIÓN NEGATIVA

Aunque los respiradores con presión negativa se utilizan mucho menos y la mayoría forman parte del pasado, el conocimiento de sus características y aplicaciones es útil, pues puede plantearse para pacientes con dificultad de adaptación a la VNI con presión positiva. Los respiradores de presión negativa funcionan con aplicación intermitente de presión subatmosférica sobre la pared torácica y abdominal, provocando así que la presión atmosférica a través de la boca, distienda los pulmones durante la inspiración. La espiración sucede de forma pasiva, por el retroceso elástico de los pulmones cuando la presión del respirador vuelve a nivel atmosférico. La eficiencia de esta ventilación viene determinada por el grado de distensibilidad de la caja torácica y por el área de superficie sobre la que se aplique la presión negativa. El respirador es más eficiente cuando la superficie de aplicación de presión negativa es mayor, es decir, cuando se aplica por entero a la pared torácica y abdominal, y cuando mayor sea la compliance de las estructuras incluidas ⁽¹²⁴⁾.

Existen varios modelos para la aplicación de este tipo de ventilación y entre ellos se encuentran:

- El respirador tanque o “pulmón de acero”, es fiable y relativamente confortable, pero es voluminoso y pesado, lo que hace virtualmente imposible su movilidad. Tampoco es tolerado por pacientes con claustrofobia e interfiere con los cuidados de enfermería, aunque tiene unos orificios adaptados para facilitar el acceso.
- La “coraza”, es menos eficiente que el anterior, puesto que aplica presión negativa sólo a una parte de la pared anterior de tórax y abdomen ⁽¹³⁷⁾.

Los ventiladores de presión negativa presentan un inconveniente importante y es su capacidad para inducir apneas obstructivas incluso en sujetos normales ⁽²⁰⁹⁾, aunque de forma más frecuente en pacientes con anomalías restrictivas del tórax, en los cuales, en ocasiones precisan el cambio a ventilación con presión positiva para resolver este problema⁽²¹⁰⁾. Pese a estos inconvenientes y aunque el uso de esta modalidad de VNI ha quedado relegado a algunos centros especializados, los resultados en diferentes trabajos en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria en pacientes EPOC ⁽²¹¹⁾, incluso los más graves (por ejemplo, en el coma hipercápnico), han mostrado una disminución de la necesidad de intubación endotraqueal y mortalidad hospitalaria similares a las obtenidas con VNI con presión positiva. Incluso, se puede utilizar una terapia secuencial con ventilación no invasiva a presión positiva y negativa. Corrado y cols demuestra en un estudio aleatorizado, que la aplicación secuencial de estas dos modalidades terapéuticas mejora la eficacia de cada una de ella por separado ⁽²¹²⁾.

I.3.4.5. 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 paciente-ventilador, estableciendo una relación más sincrónica y armoniosa entre ambos ⁽²¹³⁾. Esta modalidad, se define como una forma de soporte respiratorio parcial sincronizado, donde se realiza una valoración instantánea del flujo inspiratorio del paciente y su integral (volumen). De este modo, el respirador genera presión en proporción al esfuerzo inspiratorio del paciente ⁽²¹⁴⁾, adaptando el soporte ventilatorio a la demanda ventilatoria. Así, cuanto mayor es el esfuerzo del paciente, mayor es el soporte que realiza el ventilador, ajustándolo respiración por respiración. La máquina amplifica el esfuerzo del paciente sin imponer ningún objetivo de volumen o de presión. El operador puede seleccionar la proporción de trabajo respiratorio que debe ser asistida. El objetivo es permitir que el paciente consiga confortablemente el patrón ventilatorio adecuado a su sistema neural de control. 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⁽²¹⁵⁻²¹⁶⁾.

I.3.4.6. 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. 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⁽²¹⁷⁾. Por sus características, el modo NAVA comparado con la presión de soporte, puede mejorar significativamente la sincronía paciente-ventilador durante la VNI, disminuir las fugas y optimizar la descarga muscular efectiva durante la ventilación asistida^(218,219), aunque son necesarios más estudios para asegurar el beneficio clínico potencial de este modo ventilatorio en pacientes tratados con VNI⁽²²⁰⁻²²¹⁾.

I.3.5. INTERFASES VENTILADOR-PACIENTE EN VNI

La principal diferencia entre la ventilación mecánica convencional (VMI) y la ventilación no invasiva (VNI) con presión positiva, radica en que en ésta última el gas es liberado a la vía aérea a través de una mascarilla u “otra interfaz”, en lugar de a un dispositivo invasivo (tubo endotraqueal, mascarilla laríngea o cánula de traqueotomía). La función principal de esta interfaz es la de conectar el ventilador con la superficie facial del enfermo, optimizando la entrada de gas presurizado en la vía aérea, al mismo tiempo 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 paciente, siendo su manejo un punto importante en el éxito de la

técnica, pues de ello dependen el confort 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 dos puntos en la interfaz, siendo mayor la estabilidad de la fijación cuanto mayor es el número de anclajes.

En la actualidad existen multitud de interfaz diferentes, con amplia variedad de diseños, tamaños y materiales, para así conseguir que prácticamente no existan pacientes a los que no se les pueda colocar uno u otro dispositivo (Figura 3). Una de las principales causas del fracaso de la VNI es la intolerancia a la interfaz a través de la cual se aplica ⁽²²²⁾, habiéndose evidenciado que hasta en un 10-15% de los pacientes tratados con VNI se produce un fracaso de la técnica debido a problemas con la interfaz utilizada, pese a la optimización de la misma. Por todo ello, una adecuada selección, en función de la anatomía facial del paciente y del tipo de patología subyacente es un aspecto de capital importancia para la correcta aplicación clínica. Las características ideales de estos dispositivos deberían ser bajo espacio muerto, adecuada transparencia, bajo peso, facilidad de adaptación, sellado con baja presión sobre la piel y coste reducido ⁽²²³⁾.

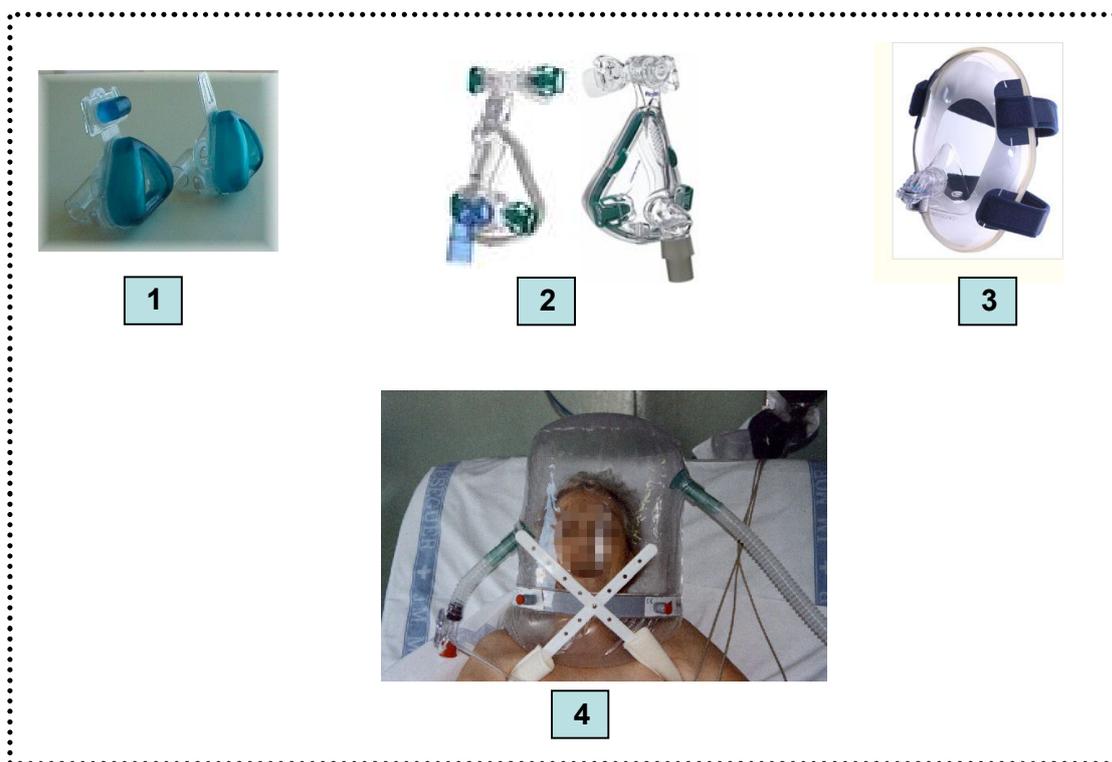


Figura 3. Dispositivos disponibles para VNI en el paciente agudo. 1: Mascarilla nasal, 2: Mascarilla orofacial, 3: Mascarilla total face, 4: Helmet

I.3.5.1. MASCARILLAS NAALES

La mascarilla nasal es normalmente la mejor tolerada, consta de un cuerpo rígido de plástico transparente triangular o en forma de cono, con dos tomas auxiliares para sus respectivos tapones (por si no se utilizan), para aporte de oxígeno con uno o dos caudalímetros o para monitorización de presiones. También dispone de un conector rotatorio que une la mascarilla con la tubuladura principal y evita movimientos de la mascarilla si se mueven las tubuladuras. Las fijaciones son dos laterales y una frontal.

La mascarilla nasal tiene como principal particularidad para su uso, que el paciente debe tener la boca cerrada para evitar fugas y conseguir así la ventilación deseada. Esta mascarilla es menos claustrofóbica y se utiliza principalmente en patologías respiratorias crónicas (apnea del sueño, hipercapnia,...) ^(124,224).

I.3.5.2. MASCARILLAS ORONASALES

Consta, al igual que la mascarilla nasal, de un cuerpo rígido transparente, que cubre la nariz y la boca, en el que existen dos tomas auxiliares y dos fijaciones laterales e inferiores y una central y superior. También dispone de un conector rotatorio para las tubuladuras que posee una válvula anti-asfixia. Cuando el ventilador está funcionando, la válvula permanece cerrada por la presión que ejerce el aire sobre ella, pero si existe un fallo en el ventilador, corriente eléctrica o hay una desconexión accidental de la tubuladura, la válvula cae, permitiendo respirar al paciente aire ambiente con la mascarilla puesta. La zona que se adapta a la cara del paciente es siliconada, consiguiendo así minimizar las fugas sin tener que ajustar excesivamente la mascarilla a la cara del paciente⁽²²³⁾.

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 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⁽²²⁵⁻²²⁷⁾.

Los inconvenientes de este tipo de mascarilla vienen derivados de su tamaño y extensión, que dificultan hablar, comunicarse, comer, expectorar, asumiendo un riesgo de broncoaspiración, reinhalación de CO₂ y lesión cutánea por presión en los puntos de contacto con la nariz y la frente⁽¹²⁴⁾.

I.3.5.3. MASCARILLA TOTAL FACE O “FULL FACE”

Con la aparición de las mascarillas que engloban toda la cara del paciente (“full face”)⁽²²⁸⁾ y la disponibilidad de los diferentes tipos de cascos (Helmet), algunos pacientes pueden sentirse más cómodos, pues se minimizan las lesiones cutáneas desarrolladas con mayor frecuencia por las mascarillas previamente descritas, además de permitir leer y hablar mientras se desarrolla la VNI. La mascarilla facial total o “total face” está realizada en plástico transparente, e incorpora un suave sello que se ajusta alrededor de todo el perímetro de la cara del paciente. Pese a todo lo anterior, no hay estudios que hayan demostrado que esta mascarilla sea mejor que la oronasal⁽²²⁹⁾.

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” presentó algunas ventajas con respecto a la nasal y facial en cuanto a menor dolor y fugas, pero con mayor claustrofobia ⁽²³⁰⁾. Sin embargo, en un ensayo controlado y aleatorizado, la máscara total face era más confortable que la facial pero con similar eficacia ⁽²³¹⁾ mientras que en otros estudios la tolerancia fue similar ⁽²³²⁻²³³⁾. 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 ⁽²³⁴⁾. Finalmente, en un ensayo aleatorizado comparando mascarilla facial con nasal se concluyó 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 ⁽²²⁴⁾.

I.3.5.4. CASCO O “HELMET”

El casco o “helmet” consiste en un cilindro de plástico transparente que coloca a modo de casco e incorpora toda la cabeza del paciente. Dispone de diversos canales de trabajo a través de los cuáles se pueden realizar técnicas diagnósticas (procedimientos endoscópicos entre otros), e incluso nutrir al paciente.

El casco o “helmet” posee importantes ventajas:

- Buena tolerancia por parte del paciente, permitiendo una interacción satisfactoria con el medio
- Un sistema de fijación axilar que permite menos riesgo de lesiones cutáneas
- A diferencia del resto de interfases, se puede aplicar a cualquier paciente sin tener en cuenta la fisionomía facial

Según los estudios el Helmet también posee importantes inconvenientes ⁽²³⁵⁻²³⁶⁾:

- En pacientes con EPOC agudizado, la reducción de la hipercapnia es menor, debido a la recirculación de dióxido de carbono y a la menor reducción del esfuerzo inspiratorio por parte de paciente
- Por otro lado, hay más riesgo de asincronía paciente-respirador

I.3.5.5. BOQUILLAS

Históricamente, la ventilación por vía bucal constituyó la primera modalidad de VNI, descrita por primera vez por Barach en 1938 y posteriormente por Bergofsky en 1959, quien demostró que la utilización de la ventilación por vía bucal 10 minutos por hora durante el periodo diurno mejoraba la PaCO₂, la complianza pulmonar y disminuía el trabajo respiratorio, sobre todo en pacientes con fracaso respiratorio crónico. Posteriormente, se desarrollaron modelos más complejos ^(119,237). Este tipo de ventilación se utiliza todavía en algunos centros que alternan con la ventilación con máscara nasal en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica de etiología neuromuscular. El objetivo en este tipo de pacientes sin autonomía es asegurar una ventilación eficaz durante gran parte del día y evitar así la traqueotomía. La ventaja de las boquillas es que son simples y baratas⁽²³⁸⁾. Su uso también ha sido útil en algunos pacientes tetrapléjicos con VNI ⁽²³⁹⁾.

I.3.5.6. PLUG NASALES

La mascarilla de tipo “almohada nasal” o “plug nasal” tiene la particularidad de carecer prácticamente de espacio muerto ya que su superficie de aposición está constituida directamente por las fosas nasales y se aplica mediante canulación nasal (Figura 4). Consisten básicamente en un suave sello de goma o silicona que se inserta directamente en cada narina. Estas interfases requieren un flujo significativamente menor para presurizar el circuito, que deriva en el inconveniente de producirse un menor lavado de CO₂. Se utiliza en algunos pacientes que desarrollan enrojecimiento o ulceración del puente nasal con las mascarillas convencionales, o que presentan claustrofobia ⁽¹²⁴⁾.

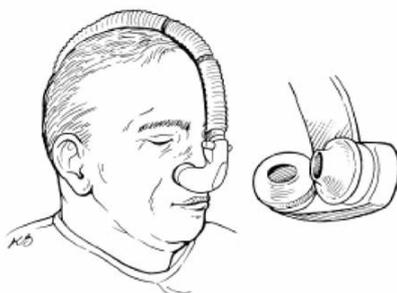


Figura 4. Dispositivo plug nasal

I.3.6. 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 CO₂, sistema de aporte de oxígeno, sistema de monitorización y alarmas) del ventilador a utilizar. Las principales características de los ventiladores utilizados en VNI han sido recientemente objeto de revisión ^(197-199,240).

I.3.6.1. 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, aún pueden jugar un papel en la ventilación domiciliaria de pacientes con enfermedad neuromuscular crónica.
- Ventiladores con dos niveles de presión. Ventiladores capaces 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 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, junto a batería interna, posibilidad de utilización de modos ventilatorios volumétrico y presométrico y posibilidad de ajuste de múltiples parámetros inspiratorios y espiratorios.

I.3.6.2. 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 presométrico (ventilación controlada por presión) de primera generación no tenían módulo de oxígeno, con lo que el aporte del mismo al paciente se debía de realizar mediante la conexión de a una fuente de baja presión. Debido a ello, la fracción inspirada de oxígeno aportada al paciente era difícil de calcular si no se disponía de la tecnología adecuada y podía alterarse por diferentes variables (ajustes del ventilador, patrón respiratorio del paciente, lugar de colocación del aporte de oxígeno al circuito del ventilador, tipo de puerto exhalatorio, fuga aérea). Este tipo de ventilador pueden ser utilizado en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica agudizada donde la necesidad de oxígeno por parte del paciente no sea muy elevada, pero obviamente no deberían de ser utilizados en los pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica. En la actualidad, los modelos más avanzados de ventiladores específicos para soporte no invasivo disponen de la posibilidad de conectarse a una fuente de oxígeno a alta presión cuya mezcla con el aire ambiente proporcionan un FiO_2 controlada y estable.
- Circuitos. Los ventiladores presométricos 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 cmH₂O, 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 dirige hacia el exterior en la espiración. Tanto esta válvula plateau como otros modelos existentes que actúan como verdaderas válvulas antireinhalación, tienen el inconveniente de 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 esta íntimamente relacionada con la capacidad del ventilador de detectar el mínimo esfuerzo del paciente tan rápido como sea posible y en acabar el aporte ventilatorio inmediatamente al inicio de la espiración. De forma ideal, los trigger inspiratorios deben 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 EPOC 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 presumétricos es mejor que la de los volumétricos ⁽²⁴¹⁾.
- Batería. Los pacientes que precisan VNI en el ámbito hospitalario o extrahospitalario precisan ser movilizados durante la aplicación del soporte ventilatorio. La disponibilidad de ventiladores con baterías internas disminuye el riesgo inherente al suspender el apoyo ventilatorio. Incluso existen modelos de ventilador con baterías externas que garantiza un aporte eléctrico prolongado.
- Sistema de monitorización y alarmas. A diferencias de las primeras generaciones de ventiladores no invasivo, los actuales modelos disponen de una selección amplia de alarmas para una correcta seguridad del paciente. Así mismo, disponen de sistema de monitorización de curvas de presión-flujo-volumen que permite un mejor control de la sincronía del paciente-ventilador, aunque no exista ninguna evidencia sobre la eficacia de esta monitorización y su relación con el éxito de la ventilación.

Pese a que los ventiladores presumétricos son considerados como los mejores para aportar ventilación no invasiva con respecto a los ventiladores convencionales, no existe estudios clínicos en pacientes, que hayan demostrado mayor eficacia 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 exacerbación no muy grave puede 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 de 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 ⁽¹⁴⁶⁾.

A modo de resumen, se puede decir que a la hora de aplicar VNI existen 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, 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 utilizar de forma conveniente la VNI y asegurar su éxito ⁽¹⁹⁸⁾.

I.3.7. VENTAJAS Y COMPLICACIONES DE LA VNI

I.3.7.1. VENTAJAS DE LA VNI

Los objetivos de la VM tanto invasiva como no invasiva pueden resumirse en:

- Mejorar el intercambio gaseoso
- Revertir la hipoxemia
- Mejorar la acidosis respiratoria aguda
- Mejorar la fatiga muscular
- Disminuir el consumo de O₂ de la respiración
- Prevenir y mejorar las atelectasias
- Mejorar la compliance
- Prevenir lesiones posteriores
- Permitir la curación de la vía aérea y pulmón

Aunque la mejoría de los parámetros respiratorios y gasométricos suele ser más fácilmente conseguida al aplicar sedación, intubar y conectar a ventilación mecánica, las complicaciones a las que se expone el paciente son también mayores ⁽²⁴²⁾.

En general, las ventajas de la VNI sobre la VMI convencional son las siguientes:

- En relación con el proceso de intubación, la VNI evita las complicaciones derivadas del proceso de intubación endotraqueal, tales como broncoaspiración, dificultad para la intubación, lesiones laringotraqueales, deterioro hemodinámico, arritmias, barotrauma, ... ⁽⁹⁰⁻⁹¹⁾.
- En relación con los mecanismos de defensa de la vía aérea, la VNI disminuye las complicaciones infecciosas ya que no interfiere en los mecanismos de defensa de la vía aérea, disminuyendo la presencia de infecciones en la vía aérea superior y la incidencia de neumonía nosocomial asociada a ventilación ^(86,243-244).
- En relación a la retirada del tubo endotraqueal, la VNI elimina las complicaciones derivadas de la extubación, como la ronquera, traumatismos de garganta, tos, esputo, hemoptisis, obstrucción de vía aérea (por disfunción de cuerdas vocales, edema laríngeo o estenosis traqueal) ⁽⁹¹⁾.
- En relación al confort, la VNI mejora el bienestar y autonomía del paciente ya que permite comer, beber, hablar y expectorar las secreciones, pudiéndose utilizar de forma intermitente y evitando o minimizando la necesidad de sedación ⁽²⁴⁵⁾.
- En relación a los costes, la VNI supone una alternativa más eficiente que la intubación endotraqueal, puesto que reduce tanto la estancia hospitalaria como los costes derivados de la misma, al disminuir también la necesidad de cama de UCI ^(133,246-249).

También existen desventajas o posibles desventajas de la VNI sobre la VMI, según está descrito en la literatura:

- Consumo de tiempo por parte de enfermería. Se ha observado en diversas publicaciones que durante las primeras horas en la utilización de la VNI, sobre todo en las primeras 6-8 horas, la carga laboral del personal sanitario se puede ver incrementada ^(186,246,250).

- Corrección del intercambio gaseoso. La corrección del intercambio gaseoso es más lento en muchos casos con VNI que con VMI ^(64,251-252).
- Retraso de la intubación. El retraso en la intubación endotraqueal si ésta fuera necesaria, puede empeorar el pronóstico del paciente, conllevando un aumento de la mortalidad ^(64,124,148,253).
- Experiencia del personal sanitario con la técnica. Según diversas publicaciones, la experiencia de médicos y enfermeras con el manejo de la VNI es muy importante para asegurar el éxito de la técnica ⁽²⁵⁴⁾.

I.3.7.2. COMPLICACIONES DE LA VNI

Las complicaciones relacionadas con la VNI son frecuentes, pero en general son poco graves y su importancia viene determinada porque en ocasiones se relacionan con el fracaso de la técnica ⁽²²²⁾. Aunque los porcentajes son muy variables según los estudios, aproximadamente un tercio de los pacientes van a desarrollar alguna complicación, la mayor parte relacionadas con la mascarilla o interfase y la presión o flujo del aire administrado ^(124,136,255).

En este sentido, podemos decir que las complicaciones más importantes de la VNI son:

1.- En relación a la mascarilla o interfase:

- Discomfort, intolerancia o claustrofobia. Afecta entre el 30 y 50% de los pacientes ⁽²⁵⁵⁾. En ocasiones este discomfort puede estar favorecido por cierto grado de agitación o nerviosismo que a veces presentan los pacientes en insuficiencia respiratoria. La gran mayoría de pacientes no precisa tratamiento, sino una adecuada explicación por parte del personal sanitario responsable, recolocación de la mascarilla o reprogramación de los parámetros ventilatorios. Sin embargo, en un 10% de los casos esta reacción de malestar, claustrofobia, agitación e incapacidad para tolerar la mascarilla o la ventilación hace necesario bien la administración de medicación sedante, el cambio de mascarilla o incluso la retirada de la VNI ⁽¹⁵³⁾.
- Lesiones cutáneas y nasofrontales derivadas de la presión de la mascarilla sobre el puente de la nariz o frente. Suele iniciarse por una primera fase de enrojecimiento, que si no mejora puede conllevar a ulceración y necrosis. La necrosis del puente nasal aparece en un 10% de los pacientes ⁽²⁵⁵⁾. El tratamiento consiste en la aplicación de un apósito

hidrocoloide entre la piel y la mascarilla, o alternando entre dos tipos de mascarilla o interfase con puntos de presión diferentes.

2.- En relación a la presión o flujo de aire administrado:

- Distensión gástrica, en relación al uso de presiones elevadas o por deglución de aire. Aparece en una 30-40% de los pacientes, pero no suele ser grave. En distensiones muy marcadas se aconseja reducir la presión o colocar una sonda nasogástrica, ya que esta distensión gástrica puede condicionar esporádicamente vómitos y broncoaspiración. La aspiración de contenido gástrico es una de las complicaciones más graves, aunque poco frecuente, en torno al 5% de los casos. Tradicionalmente se ha relacionado con pacientes ventilados con bajo nivel de conciencia. La gravedad radica en que su presencia supone un fracaso de la VNI y suele indicar la intubación del paciente ⁽²⁵⁵⁾. Hay un caso publicado de síndrome compartimental abdominal con aumento de presión abdominal durante la VNI⁽²⁵⁶⁾.

- Irritación ocular y conjuntivitis irritativa. Aparece en un 20-30% de los pacientes. Se produce por la acción de la fuga de aire sobre la conjuntiva y por el éxtasis del líquido lacrimal por el exceso de presión sobre las fosas nasales que dificulta el vaciado. El tratamiento consiste en aplicación de colirios y cambio de mascarilla cuyo tamaño ajuste mejor a la anatomía facial del paciente, evitando en lo posible las fugas de aire ⁽²⁵⁵⁾.

- Molestias nasales, de senos paranasales u orofaríngeas: La sequedad de mucosas y las molestias que esto ocasiona es una complicación muy frecuente, apareciendo hasta en el 75% de los pacientes con VNI prolongada. Puede ocasionar secreciones espesas, que junto a la sequedad de la vía aérea, produce un aumento del trabajo respiratorio. Además de poder ocasionar obstrucción de la vía respiratoria por aparición de tapones (secreciones secas, sangre), más frecuente en pacientes con VNI prolongada. Para poder prevenir esta complicación, es importante añadir un sistema de humidificación activo a los circuitos de VNI ⁽²⁵⁵⁾.

- En la literatura también se describen casos aislados de neumotórax, traqueomalacia, perforación esofágica, neuromoencéfalo en pacientes con traumatismo craneal e incluso herniación orbital unilateral, siendo estas complicaciones muy poco frecuentes ⁽²⁵⁷⁻²⁵⁸⁾.

3.- *Asincronía paciente-respirador:*

Ocurre por una falta de acoplamiento entre los mecanismos neurales del paciente y las respiraciones mecánicas asistidas. Para evitarlo, es necesario que el esfuerzo inspiratorio del paciente genere la inmediata asistencia ventilatoria, que la provisión de flujo sea la adecuada a la demanda y que el cese del esfuerzo inspiratorio corte la insuflación. Si no es así, se producirá una desadaptación que puede tener consecuencias deletéreas para la mecánica pulmonar y el intercambio gaseoso ya que provoca taquipnea, esfuerzos inspiratorios ineficaces, hiperinsuflación dinámica y generación de auto-PEEP. Todo ello conllevará a la fatiga de los músculos respiratorios, hipoventilación alveolar, desaturación y finalmente fracaso de la VNI ⁽²⁵⁹⁻²⁶¹⁾.

Los factores que condicionan esta asincronía se relacionan con el paciente y/o con el ventilador-interfaz ⁽²⁶²⁾. 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 hiperinsuflación 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 ⁽²⁶³⁾ estudiaron 60 pacientes con VNI, encontrando asincronía en el 43% de ellos. En esta serie de pacientes, el autodisparo se presentó en el 13% de los pacientes, doble disparo en 15%, respiración inefectiva en 13%, ciclado prematuro en 12% y tardío en el 23%. En este trabajo los pacientes fueron ventilados mediante ventiladores convencionales, por lo que sus resultados no pueden extrapolarse a los ventiladores específicos para modo no

invasivo. En relación con la interfaz utilizada, la disincronía/asincronía paciente-ventilador es mayor con helmet que con mascarilla y mayor con las piezas bucales que con mascarillas nasales u orofaciales ^(234,264).

4.- Alteraciones hemodinámicas:

Puede aparecer hipotensión por aumento de las presiones intratorácicas y disminución de la precarga, con disminución del gasto cardíaco, que puede provocar inestabilidad hemodinámica. Aparece en aproximadamente un 15% de los pacientes ⁽²⁶⁵⁻²⁶⁶⁾.

5. - Otras complicaciones:

- *Reinhalación de CO₂*. Suele aparecer con aquellos respiradores que usan una tubuladura única como rama inspiratoria y espiratoria, con lo que se reinhala parte del aire exhalado que contiene CO₂. Si esto ocurre, se debe elevar la presión espiratoria por encima de 4-6 cmH₂O, o utilizar válvulas anti-*rebreathing* ⁽²⁶⁷⁾.

- *Complicaciones infecciosas (neumonía y sinusitis nosocomial)*, aunque menos frecuente que en la VMI, puede complicar a algunos pacientes cuando el apoyo ventilatorio es muy prolongado.

I.3.8. INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE LA VNI

I.3.8.1. INDICACIONES DE LA VNI

El soporte respiratorio con VNI no se circunscribe únicamente al paciente crítico, sino que también se utiliza en el ámbito de la hospitalización de agudos y como tratamiento de soporte respiratorio crónico en domicilio. Sin embargo, en 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 pacientes 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, aunque la VNI se ha utilizado para casi cualquier causa de insuficiencia respiratoria aguda ^(136,268), la literatura es abundante y rotunda en cuanto a los

beneficios de la aplicación de la VNI 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 EAPc donde se evidencia una disminución de la intubación endotraqueal ⁽¹⁴⁵⁾. En el resto de entidades nosológicas condicionantes de insuficiencia respiratoria aguda, los trabajos publicados hasta la fecha tienen un alto grado de heterogeneidad y pequeños tamaños muestrales en muchos casos, por lo que 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 responsables de fracaso respiratorio ⁽¹³⁹⁾.

Un reciente estudio publicado por Delgado y cols en una población de 4.132 pacientes, concluyen que la utilización de la VNI en la práctica diaria mejora la supervivencia de los pacientes de UCI, reduciéndose las complicaciones y los días de estancia ⁽²⁶⁹⁾ y que, incluso cuando fracasa y se necesita intubación, la mortalidad continua siendo inferior a la esperada.

En los siguientes apartados de este trabajo, se analiza el uso de la VNI en las diferentes etiologías, según la literatura disponible.

I.3.8.1.1. EPOC AGUDIZADA

La EPOC afecta a cerca del 5% de la población adulta y es una causa importante de morbilidad y mortalidad. Los enfermos presentan una media de 2 o 3 exacerbaciones por año. Del 3 al 16% requieren ingreso hospitalario, pudiendo alcanzar el 20% el número de enfermos que necesitan ser ingresados en una unidad de cuidados intensivos por presentar hipercapnia y acidosis que no responde al tratamiento médico convencional y que requiere soporte respiratorio ⁽²⁷⁰⁾. En un estudio realizado durante 10 años en un centro italiano, en 1.484 pacientes con insuficiencia respiratoria crónica agudizada de diferente etiología, la mayoría EPOC, el 5,5% de ellos fueron intubados de urgencia, el 70,9% mejoraron con terapia médica y 23,6% persistían con acidosis respiratoria y fueron tratados con VNI ⁽²⁷¹⁾.

La aplicación de VNI en pacientes con EPOC exacerbado grave, con acidosis respiratoria persistente pese a tratamiento médico, ha sido una de las primeras indicaciones para esta técnica ventilatoria no invasiva. En diferentes estudios, metaanálisis, conferencias de consenso y guías clínicas actuales, la VNI ha demostrado ser eficaz, mejorando la sintomatología, disminuyendo el porcentaje de intubación, complicaciones, estancia hospitalaria, morbilidad, mortalidad y costes, cuando se compara con el tratamiento médico convencional ^(146,164-165,272-276). El porcentaje de fracasos, generalmente definido como la necesidad de intubación endotraqueal, es muy variable, entre el 7% y el 64%, según las diferentes series publicadas ⁽²⁷⁷⁻²⁷⁸⁾. En las directrices sobre uso de VNI en el paciente agudo ⁽¹⁵⁰⁾ 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 (RR = 0,39, IC-95% = 0,28-0,54) y mortalidad hospitalaria (RR = 0,52, IC-95% = 0,36-0,76) con respecto a la terapia estándar.

Por todo ello, según los datos existentes actualmente, la VNI se debe considerar como un arma terapéutica de primera línea en el tratamiento de los pacientes con reagudizaciones de EPOC, teniendo en cuenta que debe aplicarse precozmente para favorecer su eficacia. Esta técnica no está contraindicada en los enfermos más graves y acidóticos pues, incluso en ellos, la VNI se asocia a beneficios a corto y largo plazo. Sin olvidar no retrasar la intubación endotraqueal si fuera necesario, pues podría empeorar el pronóstico del paciente ^(64,124,146,279,248,272,273).

De todas maneras, no todos los pacientes con exacerbación aguda de la EPOC se benefician de la terapia ventilatoria no invasiva. En tres ensayos aleatorizados ⁽²⁸⁰⁻²⁸²⁾ en pacientes con exacerbación no grave, con pH dentro de límites normales, la utilización de la VNI no mejoró el porcentaje 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 aéreas más especializadas. En este sentido, Plant y cols ⁽¹⁶⁴⁾ realizaron un ensayo controlado, multicéntrico y aleatorizado con una muestra de 238 pacientes EPOC con 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 $\text{pH} > 7,30$ 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 cuidados 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, concluyó que la aplicación de BiPAP disminuía el número de pacientes que cumplían criterios preestablecidos para intubación endotraqueal, beneficiándose sobre todos los pacientes con pH entre 7,26 y 7,30⁽²⁸³⁾.

También conviene tener en cuenta la comparación entre pacientes EPOC con exacerbación grave tratados con VNI y VMI. Se han publicado algunos estudios, dos ensayos aleatorizados y otro casos-control^(251,278,284) 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⁽²⁵¹⁾ compararon 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⁽²⁸⁴⁾ la aplicación de VNI disminuyó el tiempo de soporte ventilatorio, el tiempo de estancia media y las complicaciones, sin afectar a la mortalidad de los pacientes. En el estudio casos control de pacientes EPOC, con pH arterial medio 7,18 y con exacerbación aguda o neumonía adquirida en la comunidad⁽²⁷⁸⁾, 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 EPOC con exacerbación grave muestra que en estos pacientes,

la probabilidad de éxito de la terapia no invasiva es mucho menor y aunque se puede intentar un curso de VNI, si no se objetiva mejoría, se debe actuar sobre al paciente sin retrasar de forma excesiva la intubación.

En los diferentes estudios realizados en pacientes con EPOC se han analizados los factores de riesgo para fracaso de la terapia ventilatoria no invasiva ⁽²⁷⁷⁾. 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 (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation 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 la no mejoría de los parámetros respiratorios (pH, PaCO₂ 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 PaCO₂ y el pH a la hora de iniciada la VNI ⁽²⁵⁴⁾. En otro estudio multicéntrico italiano de 1033 pacientes ingresados por exacerbación aguda y tratados con VNI, los factores de riesgo para fracaso fueron la severidad de la enfermedad (medida mediante el 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 ⁽²⁸⁵⁾.

Finalmente, no hay que olvidar que pese a la VNI el porcentaje de intubación del paciente EPOC con exacerbación aguda sigue siendo elevado. 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 ha demostrado que reducen la disnea, incrementan el tiempo espiratorio, mejora la eliminación de PaCO₂ y el trabajo respiratorio ⁽²⁸⁶⁻²⁸⁷⁾. En el año 2003 se publicó un ensayo multicéntrico controlado y aleatorizado donde se comparó el uso de helio-oxígeno frente a aire-oxígeno en pacientes ingresados en UCI con exacerbación aguda de EPOC que precisaron 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 ($5,1 \pm 4$ frente a $6,2 \pm 5,6$ días) no alcanzó la significación estadística. Sin embargo, la estancia hospitalaria sí mostraba diferencias estadísticamente significativas (13 ± 6 frente a 19 ± 12 días). La mortalidad hospitalaria fue del 15% en el grupo intervención y 11% en el grupo control. Aunque el coste de los gases utilizados durante la ventilación fue mayor para el grupo helio-oxígeno, el coste final de los pacientes era significativamente mayor en el grupo aire-oxígeno. 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⁽²⁸⁶⁾. Pese a estas conclusiones, los autores de las recientes directrices⁽¹⁵⁰⁾ no recomiendan el uso rutinario de heliox junto a VNI en el tratamiento del paciente EPOC con exacerbación aguda (grado de recomendación 2C, recomendación débil con posibilidad de que nuevos estudios pueden modificar la recomendación).

La mejora del pronóstico del paciente con EPOC exacerbada con VNI está ampliamente aceptada en la actualidad, pese a ello muchos pacientes van a presentar intolerancia o rechazo de la técnica ventilatoria. Algunos esfuerzos van dirigidos a reforzar la actitud de los pacientes con EPOC estable, para cuando se inestabilicen puedan mejorar 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⁽²⁸⁸⁾.

I.3.8.1.2. EDEMA AGUDO DE PULMÓN CARDIOGÉNICO

Según la literatura publicada hasta el momento, la VNI es una herramienta útil en el tratamiento del EAP cardiogénico, con respecto a la oxigenoterapia convencional, en términos de corrección gasométrica y reducción de la intubación endotraqueal⁽²⁷³⁻²⁹⁰⁾. 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 EAPc 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 e hipercapnia ⁽²⁷³⁾. 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 ^(193,291-293) 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 con EAPc, tanto por una disminución de morbilidad como de mortalidad, aunque ésta última no se consigue demostrar en todos los metaanálisis. Además, otra conclusión fue que pese a las ventajas teóricas del uso de doble nivel de presión, no se demostraron 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 posterior ha puesto en duda la utilidad de esta terapia ⁽²⁹⁴⁾. 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 EAP cardiogénico fueron asignados a recibir tratamiento estándar con oxigenoterapia, o VNI con 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 hipercapnia. Sin embargo, no se evidenciaron diferencias significativas en la necesidad de intubación ni en la mortalidad hospitalaria. No se encontraron tampoco diferencias en los resultados en función de la gravedad del edema pulmonar, edad, sexo, presencia de infarto agudo de miocardio o historia previa de insuficiencia cardiaca. Como principal limitación de este ensayo clínico, hay que decir que la eficacia de la VNI puede depender de manera decisiva del contexto en que se aplica (experiencia en la técnica, tipo de respirador y de mascarilla utilizados). Aunque los autores afirman que la mayoría de los centros tenían experiencia previa, que se realizó un programa de entrenamiento en todos los hospitales y que se empleó material parecido, deberían haberse controlado estos factores en el análisis de resultados. Este 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. Son necesarios nuevos ensayos bien diseñados para poder afirmar

que la VNI es útil en el EAPc. Mientras tanto, muchos autores siguen recomendando el uso de VNI en el tratamiento del EAPc ⁽²⁹⁵⁾ y en las directrices sobre el uso de VNI en el paciente agudo ⁽¹⁵⁰⁾ el grado de recomendación para el uso de CPAP/VNI en el paciente con EAPc que no presente shock o síndrome coronario agudo que requiera revascularización urgente es 1A.

Tras la publicación de estas directrices, se ha publicado otro metaanálisis ⁽²⁹⁶⁾ 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.

Otro punto de interés en relación con el tratamiento del EAPc 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 ⁽²⁹⁷⁾ publican un estudio controlado donde los pacientes con edema cardiogénico se aleatorizan a BiPAP o CPAP. El estudio se suspendió 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 hechos, fue publicado unos años más tarde ⁽²⁹⁸⁾, comparando el uso de BiPAP y dinitrato de isosorbide a dosis bajas frente a dinitrato de isosorbide a dosis elevadas en 40 pacientes con EAPc. El ensayo se suspendió 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 ⁽²⁹⁹⁾ analizaron el efecto de la VNI en 26 pacientes con EAPc. 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 ⁽³⁰⁰⁻³⁰¹⁾ ni en metaanálisis ⁽³⁰²⁾, concluyendo que la utilización de VNI no es peligrosa y no supone un riesgo en el paciente que presenta edema pulmonar cardiogénico. En un reciente metaanálisis, Agarwad y cols, evaluaron la terapia con VNI con soporte de presión frente a CPAP en el tratamiento del EAPc, encontrando que la odds ratio para el desarrollo de infarto agudo de miocardio era de 0,8 (IC-95% = 0,36-1,76) pero que en los estudios donde el soporte de presión se había realizado mediante un protocolo de utilización de presión fija, en vez de ir variando los niveles de presiones a las circunstancias del paciente, era de 5,06 (IC-95% = 1,66-15,44). Los autores concluyeron 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 ⁽³⁰³⁾.

También en esta patología se han analizado los factores de riesgo para fracaso de la VNI y mortalidad hospitalaria ⁽³⁰⁴⁻³⁰⁵⁾. Las variables que en análisis multivariante se relacionan con el fracaso son las complicaciones derivadas de la VNI, la mayor gravedad al ingreso o durante la evolución, el nivel de PaCO₂ y PaO₂/FiO₂ al ingreso y la evolución de la frecuencia respiratoria a la hora de iniciado el tratamiento, así como la procedencia de planta de hospitalización frente a urgencias y la presencia de síndrome coronario agudo como desencadenante de edema agudo de pulmón. Las variables asociadas con mortalidad hospitalaria fueron la edad avanzada, presión arterial normal-baja, PaO₂/FiO₂ baja, hipocapnia y anemia ⁽³⁰⁵⁾. Otros factores implicados en una peor evolución fueron la presencia de orden de no intubación y el fracaso de la técnica ventilatoria ⁽³⁰⁴⁾.

El EAPc supone una urgencia médica, que puede tratarse mediante soporte ventilatorio no invasivo en el medio hospitalario (en UCI o en Urgencias) y también en el extrahospitalario. Se han publicado recientemente dos ensayos controlados y aleatorizados, realizados en el medio extrahospitalario. En un estudio multicéntrico ⁽³⁰⁶⁾ la aplicación de CPAP mejoraba el resultado de los pacientes valorado mediante un resultado compuesto de muerte, presencia de criterios de intubación y criterios clínicos. Sin embargo, en otro estudio ⁽³⁰⁷⁾ se demostró que la CPAP extrahospitalaria no mostraba ninguna ventaja

comparada con el tratamiento convencional. En el área de urgencias se han realizado múltiples estudios recogidos en un metaanálisis ⁽²⁹³⁾, donde se demuestra la reducción de intubación y mortalidad en los pacientes con soporte no invasivo frente a la terapia convencional. Posteriormente a este metaanálisis, se han publicado algunos trabajos que han estudiado la aplicación de la terapia no invasiva en el área de Urgencias. Ferrari y cols ⁽³⁰⁸⁾ en un estudio multicéntrico no hallaron ninguna ventaja en el uso de CPAP en pacientes con EAPc tratados en el área de urgencias de tres hospitales italianos. Nouira ⁽³⁰⁹⁾ en un ensayo multicéntrico aleatorizado en 4 unidades de emergencias, comparó la CPAP frente a soporte de presión en el tratamiento del EAPc. 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 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 ⁽²⁹⁰⁾.

En resumen y pese a los resultados a veces contradictorios, todas estas publicaciones han propiciado la inclusión de la VNI como soporte ventilatorio con diferente grado de recomendación en las diferentes directrices del tratamiento del fallo respiratorio agudo cardiogénico ⁽³¹⁰⁾.

Recientemente ha sido publicada una revisión de la Cochrane Library por Vital y cols ⁽³¹¹⁾, que sintetiza los resultados de 32 estudios, algunos de los anteriormente citados, con un total de 2916 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 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 un 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 han observado 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 adecuado número de pacientes.

I.3.8.1.3. INSUFICIENCIA RESPIRATORIA HIPOXÉMICA

En la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica (IRAH), no existe una evidencia tan clara sobre el uso de la VNI, considerándose su aplicación como una medida de soporte subóptima y con resultados contradictorios. No obstante, en algunos estudios y en grupos seleccionados de pacientes se ha comunicado beneficio clínico. Wysocki y cols⁽³¹²⁾ estudia 40 pacientes con IRA, no relacionada con EPOC, a los que aleatoriza a VNI o tratamiento convencional. La necesidad de intubación y la mortalidad hospitalaria no difirió en ambos grupos de estudio, excepto en el subgrupo de pacientes que cuando se aleatorizaban presentaban PaCO₂ elevada. Antonelli y cols en un ensayo aleatorizado⁽⁸⁶⁾ compararon VNI frente a VMI 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. Además, Ferrer y cols⁽¹⁸⁸⁾ en un estudio aleatorizado multicéntrico demostraron que la aplicación de VNI sobre oxigenoterapia convencional disminuye las complicaciones y la mortalidad hospitalaria. No obstante, no todos los trabajos han presentado resultados beneficiosos. Por ejemplo, en un ensayo aleatorizado comparando CPAP frente a oxigenoterapia convencional en pacientes con IRA hipoxémica⁽¹⁸⁹⁾, la aplicación de CPAP no mejoró la intubación endotraqueal ni la mortalidad. Sin embargo al analizar estos trabajos se observa que la población estudiada es muy heterogénea, donde se mezcla pacientes con neumonía, SDRA, EAPc, atelectasias, etc., por lo que la posibilidad de éxito o fracaso de la VNI puede ser muy variable. También ha sido publicado un metaanálisis⁽²⁶⁸⁾ 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 EAPc y exacerbaciones de EPOC cuyas conclusiones han sido 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 por la diferente población estudiada.

Muy recientemente se ha publicado un ensayo controlado y aleatorizado comparando la eficacia de la terapia de oxígeno a alto flujo con humidificación activa mediante cánula nasal frente a mascarilla con reservorio convencional y una pauta combinada de VNI. En este ensayo multicéntrico realizado en Francia publicado por Frat y cols ⁽³¹³⁾, analizaron 310 pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica, de los cuales 197 (64%) estaban afectados de neumonía comunitaria. No hubo diferencias significativas en la proporción de pacientes intubados (38%, 47% y 50%, respectivamente) [p = 0,18]. Sin embargo, sí las hubo en el subgrupo de pacientes con PaO₂/FiO₂ < 200 (35%, 53% y 58%, respectivamente) [p = 0,01], y que representaban el 75% de la muestra. El retraso en la intubación fue de 1 día, sin diferencias entre los grupos. La mortalidad a los 90 días fue significativamente menor en el grupo tratado con terapia de alto flujo respecto a los otros dos grupos (12%, 23% y 28%, respectivamente) [p = 0,02]. Entre las limitaciones de este estudio se encuentran el hecho de no ser ciego, la inclusión de pacientes con PaO₂/FiO₂ entre 200 y 300 y frecuencia respiratoria entre 25 y 30 respiraciones por minuto, en los cuáles se podría haber retrasado o evitado el uso de la VNI, la mayor afectación respiratoria en los pacientes en el grupo de VNI (menor índice de oxigenación) y la posibilidad de utilización de soporte no invasivo en los otros dos grupos de pacientes cuando la terapia inicial fracasa. Las anteriores publicaciones incluyen pacientes con diferentes etiologías del fracaso respiratorio hipoxémico. Sería preferible la realización de estudios que analicen la eficacia o efectividad del soporte no invasivo en un grupo homogéneo de pacientes con la misma patología.

Por otro lado, se han realizado pocos estudios bien diseñados, que analicen la utilidad y seguridad de VNI en las formas más graves del fallo respiratorio. Un estudio observacional multicéntrico de pacientes con SDRA tratados con VNI muestra que en un porcentaje elevado (54%) se puede evitar la intubación endotraqueal ⁽²⁵²⁾. También se han publicado dos metaanálisis sobre VNI y SDRA, uno con los casos de SDRA que se han incluido en los ensayos aleatorizados de pacientes con hipoxemia ⁽³¹⁴⁾ y otro que además incluyen estudios no controlados ⁽³¹⁵⁾. En el primero no se observan disminución de intubación o mortalidad con el uso de VNI y en el segundo el porcentaje de intubación de

los pacientes tratados con VNI está alrededor del 50%, asumiendo que el grupo de pacientes es muy heterogéneo. 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 hemodinámico, lo que hace que el fracaso de la VNI sea muy frecuente, llegando en algunos casos al 100% de los pacientes ⁽³¹⁶⁾. 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 ⁽¹⁵⁰⁾ con un nivel de evidencia 1C (nivel de evidencia fuerte pero nuevos estudios pueden modificar esta recomendación).

En los últimos años se han publicado algunos estudios aleatorizados de pequeño tamaño que valoran la utilidad de este soporte en lesión pulmonar aguda. Ucgun y cols⁽³¹⁷⁾, publicaron un estudio donde aleatorizaron a 20 pacientes con SDRA ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$) a VNI o terapia estándar. De los 10 pacientes con VNI, seis fueron intubados así como 8 de los 10 con tratamiento estándar. En otro ensayo aleatorizado y controlado de VNI frente a terapia estándar sobre una muestra de 40 pacientes con lesión pulmonar aguda ⁽³¹⁸⁾, los pacientes asignados a VNI presentaron una reducción de intubación endotraqueal sin diferencias significativas en la mortalidad. Otro estudio reciente observacional⁽³¹⁹⁾ sobre 64 pacientes con SDRA tras esofagectomía por neoplasia de esófago, se objetivó una reducción en el porcentaje de intubación endotraqueal del 48%, con disminución de la mortalidad y de la estancia en UCI, pero sin diferencias significativas en la mortalidad a los 90 días. Concluyeron que la VNI podía ser una herramienta a tener en cuenta en este tipo de pacientes y la intubación endotraqueal considerarse en el caso de pacientes que presenten complicaciones postoperatorias como disfunción renal, alteración cardiaca o persistencia de la hipoxia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 180$) tras 2 horas de VNI.

Debido a estos últimos ensayos, Luo publicó un nuevo metaanálisis ⁽³²⁰⁾ que sintetizó 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 ($\text{RR} = 0,59$, $\text{IC-95\%} = 0,44-0,80$), sin encontrar diferencias significativas en la mortalidad tanto en UCI ($\text{RR} = 0,69$, $\text{IC-95\%} = 0,45-1,07$) como

hospitalaria (RR = 0,52, IC-95% = 0,17-1,58). Concluyó que el uso precoz de la VNI puede disminuir la intubación endotraqueal en pacientes con lesión pulmonar aguda/SDRA, sin encontrar diferencias en la mortalidad.

También es frecuente el fracaso respiratorio agudo hipoxémico en los pacientes que han sufrido un traumatismo torácico. En dos ensayos se ha evaluado el uso de VNI en este tipo de pacientes. Bolliger y cols ⁽³²¹⁾ aleatorizaron a pacientes con fracturas costales múltiples e insuficiencia respiratoria a terapia con CPAP asociada a analgesia epidural o soporte ventilatorio invasivo. El grupo de pacientes con CPAP presentó menos estancia en UCI y en el hospital, así como un menor número de complicaciones. En el otro ensayo, Hernández ⁽³²²⁾ aleatorizó a pacientes con trauma torácico e hipoxemia ($\text{PaO}_2 < 200$) a recibir oxígeno a alto flujo o VNI en modo BiPAP. Tras reclutar a 50 pacientes, 25 en cada grupo, el trabajo fue interrumpido al demostrarse una diferencia significativa en la incidencia de intubación endotraqueal, 12% en el grupo VNI frente al 40% en grupo de oxigenoterapia, así como un descenso en la estancia en UCI. Pese a ello, la mortalidad no difería entre los dos grupos. Recientemente ha sido publicada una revisión sistemática canadiense por Duggal y cols ⁽³²³⁾, donde concluyen que la aplicación de la VNI para este tipo de pacientes con trauma torácico y sin SDRA/ALI puede disminuir la intubación, complicaciones y estancia en UCI, pero en aquellos pacientes que presentan SDRA/ALI, la aplicación es controvertida debido a la falta de datos de buena calidad.

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 ⁽²²²⁾ en un estudio multicéntrico analizaron 354 pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica de etiología diversa con un índice de fracaso global del 30%. En el análisis multivariante, los factores predictores independientes de fracaso fueron la presencia de SDRA o neumonía, mayor gravedad al inicio de la VNI y $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ igual o menor a 146 a la hora de iniciada la VNI.

Deben hacerse algunas consideraciones sobre el uso de VNI en el paciente con IRA hipoxémica “de novo” (sin patología cardiorrespiratoria previa), en contraposición del paciente con insuficiencia respiratoria crónica agudizada. En una amplia serie prospectiva de pacientes en ventilación mecánica reclutadas en 70 UCIs francesas, demuestran 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 ⁽³²⁴⁾. Aunque sin una explicación definitiva se hipotetiza sobre si el uso inadecuado o bien la prolongación excesiva de la VNI en el paciente que no mejora de forma significativa puede suponer un riesgo para un desenlace funesto. En la revisión de Keenan y cols ⁽²⁶⁸⁾ sobre VNI en el tratamiento de la IRA hipoxémica, se describió un efecto proporcionalmente mayor cuanto mayor era la gravedad de los pacientes, llegando, por el contrario, a sugerir un posible efecto deletéreo en pacientes con muy baja probabilidad de fallecer.

Otra causa de IRA hipoxémica, son las infecciones víricas con afectación pulmonar en el transcurso de una pandemia. En la actualidad, el uso de VNI en estos casos es objeto de discusión y polémica ⁽³²⁵⁾. 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 ⁽³²⁶⁾. En el caso de Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) inicialmente se observó una 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 ⁽³²⁷⁾ y lo que había que hacer era dotar a los sanitarios que se encargaban de esos pacientes de las medidas de protección adecuadas. Ha existido una polémica similar durante la reciente pandemia debida al virus de la gripe H1N1. Las directrices iniciales del plan de contingencia de la Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias fue la no recomendación del uso de VNI en pacientes con fallo respiratorio salvo en casos aislados. Aproximadamente un 30% de estos pacientes muy graves fueron manejados inicialmente con VNI, observándose un alto porcentaje de fracaso (75%) ⁽³²⁸⁾. 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 pacientes afectados de neumonía por el virus H1N1 y tratados con VNI ⁽⁵⁰⁾, 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.

Un análisis más exhaustivo de los artículos relacionados con la neumonía comunitaria grave secundaria al virus H1N1 se desarrolla en el apartado de este trabajo referente a la evidencia científica del uso de la VNI en la NACG.

I.3.8.1.4. INSUFICIENCIA RESPIRATORIA EN EL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO

El aumento de las complicaciones infecciosas relacionadas con el empleo de la VMI ⁽⁸⁴⁾ 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 ⁽³²⁹⁻³³⁰⁾. 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 ⁽³³¹⁾. En otros tipos de pacientes con inmunodepresión, se han publicado dos ensayos controlados y aleatorizados que exploran la eficacia de la VNI. 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 ± 5 frente a 10 ± 6 días) y con una tendencia no significativa a disminuir la mortalidad hospitalaria (35% frente a 55%) ⁽³³²⁾. Por su parte, Hilbert y cols ⁽³³³⁾ aleatorizaron a 52 pacientes con diferentes tipos de

inmunodepresión que presentaban 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 ⁽¹⁵⁰⁾ 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). La polémica sobre el uso de VNI sigue persistiendo en el paciente con cáncer. Durante años, los pacientes afectos de cáncer de órgano sólido o hematológico se consideraban no candidatos a ingreso en UCI fundamentalmente al no considerarse la utilidad de la intubación endotraqueal y ventilación mecánica por la elevada mortalidad que presentaban estos pacientes. Sin embargo, en los últimos años se ha ido produciendo un cambio de mentalidad de los médicos encargados de estos pacientes al constatar un incremento de supervivencia de los pacientes incluso cuando se aplica ventilación invasiva. Más allá de los ensayos controlados y aleatorizados, se han publicado múltiples series de casos no controlados sobre el uso de VNI en el paciente con cáncer, sintetizados en un excelente revisión ⁽³³⁴⁾. En los estudios observacionales que incluyen series de casos con pacientes con cáncer, en algunos estudios incluyendo cáncer de órgano sólido y hematológico y en otros exclusivamente pacientes hematológicos, la proporción de pacientes tratados con 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 ⁽³³⁵⁾ 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 recibieron 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 al alto porcentaje de fracaso de la misma (75%). En el análisis multivariante, el soporte ventilatorio inicial no mostró ser un predictor independiente de mortalidad. Gristina ⁽³³⁶⁾ en un estudio prospectivo multicéntrico italiano estudió a 1.302 pacientes con hemopatía

maligna. La VNI se aplicó en el 21% de los pacientes. La aplicación de VNI condicionó una mortalidad hospitalaria más baja que en los pacientes intubados y en los pacientes en los que fracasó el soporte no invasivo, la mortalidad fue similar a la de aquellos que se intubaron de inicio. A raíz de estos trabajos, algunos autores ⁽³³⁷⁾ han recomendado que en un paciente con cáncer e IRA hipoxémica se realice un intento con VNI siempre que no existen contraindicaciones para su uso y no presenten un alto riesgo para fracaso, como son la necesidad de vasopresores, fallo multiorgánico, afectación de la vía aérea por la neoplasia, SDRA o etiología desconocida de la IRA.

Otro punto de interés en estos pacientes es determinar el momento ideal para iniciar el soporte no invasivo. El paciente inmunodeprimido grave es un paciente especial, en el que la instauración de la VNI debería aplicarse de forma precoz en el marco del fracaso respiratorio. Adda y cols ⁽³³⁸⁾ encontraron en su serie de 99 pacientes con hemopatía maligna que uno de los predictores de fracaso de la VNI fue el retraso en su instauración. En este sentido, Squadrone y cols ⁽³³⁹⁾ aleatorizaron 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, disminuyó la necesidad de ingreso en UCI y dentro de estos pacientes, la necesidad de intubación endotraqueal. Sin embargo, estos resultados contrastan con los obtenidos por Wermke ⁽³⁴⁰⁾ en pacientes que presentan insuficiencia respiratoria tras trasplante de precursores hematopoyéticos. Los criterios de inclusión son similares a los del estudio de Squadrone, aunque objetivaron que la utilización de CPAP en planta de hematología no logró disminuir la necesidad de ingreso en UCI, 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, entre los que se encuentran, la mayor gravedad de los pacientes al ingreso, frecuencia respiratoria elevada durante la VNI, 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 ⁽³³⁷⁾.

I.3.8.1.5. USO DE LA VNI EN EL PERIODO POST-EXTUBACIÓN, EN EL PACIENTE PREVIAMENTE INTUBADO

La aplicación de VNI en el paciente previamente intubado puede responder a tres situaciones diferentes. En primer lugar, los pacientes que tras ser extubados presentan fracaso respiratorio post-extubación, en segundo lugar, en la facilitación del “destete” del respirador en pacientes que no cumplen los criterios para ser extubados, y en tercer lugar, el uso de la VNI de forma “profiláctica” para prevenir el fracaso post-extubación en aquellos pacientes que al ser extubados no presentan fracaso respiratorio, pero sí tienen factores de riesgo para desarrollarlo en las siguientes horas.

1.- *En el fracaso respiratorio post-extubación*, definido como la aparición de signos de insuficiencia respiratoria dentro de las 48-72 horas tras una extubación programada, los estudios iniciales mostraron resultados prometedores. En un estudio comparando 30 pacientes EPOC con IRA post-extubación con controles históricos, la VNI demostró mejoría en los parámetros respiratorios y la reintubación (20% frente a 67%)⁽³⁴¹⁾. En otro estudio observacional de 43 pacientes con IRA post-extubación tras cirugía cardíaca, la aplicación de VNI evitó la reintubación en el 75% de los pacientes que cumplían criterios para intubación⁽³⁴²⁾. Sin embargo, los resultados de dos ensayos controlados y aleatorizados no apoyan el uso de la VNI en este tipo de fracaso respiratorio. En el primero de ellos⁽³⁴³⁾ se aleatorizaron 81 pacientes a recibir oxigenoterapia simple o VNI, encontrándose una frecuencia de intubación similar, 69% y 72%, respectivamente y sin diferencias en estancia y mortalidad tanto en UCI como en hospital. El otro estudio, multicéntrico de 221 pacientes⁽³⁴⁴⁾, tampoco encontraron diferencias en la reintubación (48% en cada grupo). La mortalidad en UCI fue mayor en el grupo de VNI (25%) que en terapia estándar (14%). Sin embargo, en este último estudio la proporción de pacientes EPOC era muy baja y sobre todo en los pacientes con terapia estándar se contemplaba la posibilidad de recibir VNI como terapia de rescate cuando el paciente empeoraba. Si los pacientes que recibieron VNI de rescate se hubieran considerado fracaso de tratamiento, el grupo control de terapia estándar hubiera tenido mayor número de reintubaciones que el grupo VNI.

En una serie no aleatorizada, de 425 pacientes con cirugía cardiaca que desarrollaron IRA en las primeras 12 horas de la extubación y que cumplían criterios de reintubación, 125 fueron intubados inmediatamente, 264 recibieron CPAP y 36 VNI mediante soporte presión. El fracaso de CPAP/VNI se produjo en 25,8% y 22,2%, respectivamente. La mortalidad en el grupo de intubación inmediata fue 8,8%, 4,2% en el grupo CPAP y en 5,6% en el grupo VNI mediante soporte presión. Las complicaciones infecciosas y la estancia hospitalaria fueron reducidas de forma significativa en los pacientes que no fueron intubados al inicio del fracaso respiratorio ⁽³⁴⁵⁾.

Pese a estas consideraciones, en la práctica clínica habitual es frecuente utilizar la VNI en pacientes con IRA post-extubación, aunque debería considerarse con precaución y limitarse a los pacientes con mayor probabilidad de éxito, como son los pacientes EPOC y con EAP. De hecho, las directrices actuales ⁽¹⁵⁰⁾ sugieren que no se debe utilizar de forma rutinaria la VNI en este escenario clínico de paciente, con un grado de recomendación 2B.

Recientemente ha sido publicado un metaanálisis por Lin y cols ⁽³⁴⁶⁾, que sintetiza 10 ensayos clínicos aleatorizados, con un total de 1.382 pacientes. Trescientos dos pacientes presentaron fracaso respiratorio post-extubación establecido, iniciándose tratamiento con VNI, observándose que el uso de la VNI no disminuye el riesgo 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 médico.

2.- En la facilitación del destete de pacientes que no cumplen los criterios estándar para extubación, estos se extuban, para inmediatamente aplicar VNI generalmente en soporte de presión. En las directrices recientemente publicadas ⁽¹⁵⁰⁾ cuando analiza los estudios con población mixta no se encuentra disminución de mortalidad con el uso de VNI y se recomienda el uso de VNI en la retirada del ventilador sólo para pacientes con EPOC y en centros con amplia experiencia en esta terapia (grado de recomendación 2B), no recomendándose en pacientes de bajo riesgo (recomendación 2C).

En el metaanálisis de Lin ⁽³⁴⁶⁾, en 1.080 pacientes se aplicó la VNI de forma precoz tras la extubación, observándose que no disminuye de forma significativa el riesgo de reintubación (RR = 0,75, IC-95% = 0,45-1,15).

Recientemente ha sido publicado un metaanálisis y revisión de la Cochrane por Burns y cols ⁽³⁴⁷⁾, que sintetiza la mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados y quasi aleatorizados publicados hasta el momento. Analizan un total de 16 estudios, sumando 994 pacientes, la mayoría EPOC. En los resultados observan que el uso de la VNI como facilitación del destete en pacientes que no cumplen criterios de extubación, disminuye la mortalidad, la neumonía asociada a VM, el destete y la reintubación (RRR = 35%, IC-95% = 3-56), comparado con el weaning invasivo.

3.- *La aplicación de VNI “profiláctica” o preventiva*, ha sido evaluada para evitar la reintubación en pacientes de alto riesgo (ancianos, intento previo de weaning fallido, insuficiencia cardiaca congestiva, PaCO₂ 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 ⁽³⁴⁸⁾ aleatorizaron a 97 pacientes con riesgo de fracaso respiratorio post-extubación a VNI o tratamiento estándar. La aplicación de VNI consiguió reducir la necesidad de intubación y la mortalidad en UCI pero no la hospitalaria. En el siguiente ensayo, Ferrer y cols ⁽³⁴⁹⁾ evaluaron a 162 pacientes con riesgo para desarrollar fracaso respiratorio post-extubación demostrando una disminución del mismo, así como de la mortalidad en UCI en los pacientes que recibieron VNI, aunque 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 lideró un nuevo ensayo multicéntrico ⁽³⁵⁰⁾, donde se incluyeron pacientes con patología respiratoria crónica y en los que en la prueba en T antes de la extubación presentaron 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. Los resultados de estos 3 ensayos aleatorizados y uno más en idioma chino, han sido sumariados en una revisión

sistemática⁽¹⁵⁰⁾, donde disminuye la necesidad de intubación, mortalidad en UCI y la mortalidad hospitalaria. El grado de recomendación para el uso de VNI en estos pacientes es de 2B. Más recientemente, Lin y cols en su metaanálisis⁽³⁴⁶⁾, encontraron que la aplicación de VNI no disminuyó de forma significativa la 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 disminuyó la 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 publicados otros ensayos aleatorizados que han sido incluidos por Bajaj y cols⁽³⁵¹⁾ en otro nuevo metaanálisis, incluyendo un total de 1.144 pacientes. Concluyeron que el uso de la VNI disminuye la 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 reintubación en los dos grupos (RR = 0,66, IC-95% = 0,25-1,73). Por tanto, el uso precoz de la VNI puede beneficiar a pacientes con extubación programada ya que puede disminuir la reintubación y la mortalidad.

En un estudio francés publicado recientemente por Georges y cols⁽³⁵²⁾, concluyen que los pacientes afectados de IRA secundaria a NACG y con patología respiratoria o cardíaca previa (EPOC con tratamiento domiciliario o insuficiencia cardíaca crónica clase IV de la NYHA) se pueden beneficiar del uso de VNI en el periodo post-extubación (OR = 0,30, IC-95% = 0,11-0,82).

I.3.8.1.6. OTRAS INDICACIONES

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

- *Exacerbación aguda de asma.* La mayoría de pacientes con exacerbación asmática responden fácilmente al tratamiento mediante medicación broncodilatadora y antiinflamatoria y solo una minoría de ellos se deterioran hasta el punto de precisar

soporte ventilatorio. La evidencia para el uso de VNI es bastante limitada. Existen diferentes series de casos publicadas que evalúan esta técnica en el paciente con ataque agudo asmático. Meduri y cols en una serie retrospectiva de 17 pacientes con asma agudo grave (pH arterial medio de 7,25) observaron que la utilización de la VNI evitó la intubación en el 88% de los casos ⁽³⁵³⁾. Unos años más tarde Fernández y cols ⁽³⁵⁴⁾, analizaron retrospectivamente los casos de asma atendidos en UCI durante un periodo de 7 años. Durante ese tiempo, ingresaron 58 pacientes de los cuales 22 fueron tratados con VNI (66% de los pacientes que cumplían criterios clínicos para iniciar soporte no invasivo). La frecuencia de intubación fue del 11%. También 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 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 ⁽³⁵⁵⁾. En el segundo estudio, Soroksky aleatorizó 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 ⁽³⁵⁶⁾. En el tercer estudio, Soma ⁽³⁵⁷⁾ aleatorizó a 44 pacientes en 3 brazos, 16 pacientes en el grupo de VNI denominado de alta presión (IPAP 8 cmH₂O y EPAP de 6 cmH₂O), 14 en el grupo de baja presión (IPAP 6 cmH₂O y EPAP 4 cmH₂O) 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 acompañó de mejoría sintomatológica y en el funcionalismo pulmonar. En el último estudio publicado ⁽³⁵⁸⁾ se estudiaron 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 presentó una tendencia a una mejoría más pronunciada en la obstrucción bronquial medida mediante volumen espiratorio forzado en un segundo, menor estancia en UCI y hospital, así como menor necesidad de medicación broncodilatadora. Aunque fueron intubados dos pacientes en

el grupo VNI y ninguno en el grupo control, 4 pacientes de este grupo precisaron VNI ante el fracaso de la medicación estándar. Ningún paciente falleció. Además de la evidencia aportada por los trabajos anteriores, se ha publicado un ensayo controlado para valorar la acción de la VNI con la medicación nebulizada en pacientes con ataque agudo de asma. Brandao y cols ⁽³⁵⁹⁾ aleatorizaron 36 pacientes en 3 grupos. Unos recibieron medicación broncodilatadora mediante nebulización durante la respiración espontánea y otros nebulizada durante la VNI. Estos últimos se dividieron en 2 grupos dependiendo del nivel de EPAP (5 y 10 cmH₂O) ambos con IPAP de 15 cmH₂O. Se observó que la mejoría en los parámetros respiratorios espirométricos fue mayor tras las nebulizaciones mediante VNI.

Los estudios publicados hasta el momento han sido recogidos en un reciente metaanálisis publicado por Pallin y cols ⁽³⁶⁰⁾, donde se incluyen un total de 9 estudios, ensayos clínicos aleatorizados 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 y 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 el porcentaje de intubación, mortalidad, duración de la estancia hospitalaria y en UCI, aunque serían necesarios más estudios.

Si la evidencia para el uso de VNI en el ataque agudo de asma es escasa, tampoco está claro cuando se debe de iniciar el soporte ventilatorio en estos pacientes, ni que nivel de presiones debemos de utilizar. Algunos autores recomiendan evitar el uso de CPAP y utilizar BiPAP, comenzando con nivel de EPAP de 3 cmH₂O y aumentar hasta 5 cmH₂O y un nivel inicial de IPAP de 7 cmH₂O y elevar, si fuera necesario, hasta 15 cmH₂O, pero recomendando su uso en función de la experiencia de los médicos que atienden a los pacientes ⁽³⁶¹⁾.

- *VNI como método de pre-oxigenación.* Habitualmente un intento de pre-oxigenación (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 SpO₂ 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 $SpO_2 < 80\%$ en el 25% de los pacientes ⁽³⁶²⁾. La técnica de pre-oxigenación en el paciente inestable mediante ambú con oxígeno a concentración 100% durante 4 minutos, muestra un pequeña mejoría en la PaO_2 sobre todo en paciente con enfermedad cardiopulmonar (incremento de 22 mmHg en la PaO_2) y elevando la duración de la pre-oxigenación a 6 y 8 minutos el incremento en la PaO_2 es únicamente marginal ⁽³⁶³⁾. Debido a la dificultad de mejorar la SpO_2 del paciente crítico con las maniobras de pre-oxigenación convencional, se ha postulado la VNI como un método de pre-oxigenación más efectivo que la ventilación manual con ambú. En este sentido, se han realizado varios ensayos controlados y aleatorizados. En uno de ellos, Baillard y cols ⁽³⁶⁴⁾ aleatorizaron a los pacientes a recibir presión de soporte no invasiva frente a las medidas habituales. La pre-oxigenación mejoró la SpO_2 en el grupo control de $90 \pm 5\%$ a $93 \pm 6\%$, mientras que en el grupo de VNI fue de $89 \pm 6\%$ a $98 \pm 2\%$. Durante la intubación 12 pacientes del grupo control presentaron $SpO_2 < 80\%$ frente a 2 del grupo VNI. En un segundo ensayo, Delay y cols aleatorizaro a 28 pacientes con obesidad mórbida que iban a ser intervenidos de forma programada, midiéndose como objetivo la mejoría de la concentración de O_2 al final de la espiración (ETO_2) con un nivel $> 95\%$. La proporción de pacientes con $ETO_2 > 95\%$ fue 93% de los que recibieron VNI y 50% en el grupo de ventilación espontanea, con un tiempo para alcanzar el máximo ETO_2 más corto en el grupo de intervención ⁽³⁶⁵⁾. Más recientemente, Jaber ⁽³⁶⁶⁾ planteó un estudio multicéntrico, antes y después de aplicar una intervención para disminuir las complicaciones relacionadas con la intubación endotraqueal. Las medidas tomadas antes de la intubación comprendían la presencia de dos operadores, infusión de salino en ausencia de edema pulmonar cardiogénico, preparación de la sedación y pre-oxigenación durante 3 minutos con VNI en caso de IRA, mediante soporte de presión entre 5 y 15 cmH₂O y PEEP de 5 cmH₂O. Las medidas durante la intervención comprendían secuencia rápida de intubación con maniobra de Sellick, confirmación de la colocación correcta del tubo mediante capnografía, administración de 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 ($SpO_2 < 80\%$) 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 ⁽³⁶⁶⁾. Las conclusiones de estos trabajos sugieren que la pre-oxigenación 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 postoperado.* La utilización de la VNI en el paciente sometido a cirugía tiene su utilidad fundamental en el tratamiento del paciente que desarrolla IRA 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 con frecuencia, en el 69% de los centros la utilizan durante el periodo postoperatorio para tratar el fracaso respiratorio agudo y 54% de los investigadores para prevenir atelectasias ⁽³⁶⁷⁾. La aplicación de VNI en el paciente postoperado ha sido recientemente resumida en 2 revisiones sistemáticas ^(150,368), diferenciándose los trabajos publicados entre los que intentan prevenir el fracaso respiratorio y los que se realizan en el paciente con 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 ⁽³⁶⁸⁾. La única excepción es un ensayo multicéntrico aleatorizado en 468 pacientes tras cirugía cardíaca ⁽³⁶⁹⁾ 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 postoperatorio, han mostrado mejoría significativa ni en la

intubación ni en la mortalidad. Debido a ello, las directrices actuales ⁽¹⁵⁰⁾ no hacen recomendaciones sobre el uso de la terapia no invasiva en estos pacientes.

- *Tratamiento de la IRA postoperatoria:*

- a. *Postoperatorio de cirugía torácica.* La resección pulmonar frecuentemente se complica con una disfunción ventilatoria que puede persistir durante días tras la cirugía. La morbimortalidad de este tipo de cirugía persiste elevada relacionándose con el volumen de pulmón resecado, siendo las complicaciones pulmonares postoperatorias la causa principal de la mortalidad, sobre todo las derivadas de la intubación y VMI. La utilización de VNI en estos pacientes tiene como fin evitar de la intubación y las complicaciones derivadas de la misma. En un pequeño ensayo controlado y aleatorizado de pacientes en el postoperatorio inmediato tras resección pulmonar programada, la aplicación de IPAP 10 cmH₂O y EPAP 5 cmH₂O mostró mejoría en la PaO₂ 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 ⁽³⁷⁰⁾. Unos años más tarde Auriac y cols llevaron a cabo un ensayo controlado donde se aleatorizaron 48 pacientes con IRA tras resección pulmonar, a recibir soporte ventilatorio no invasivo mediante mascarilla nasal o terapia convencional. La aplicación de VNI disminuyó 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 ⁽³⁷¹⁾. Otro estudio prospectivo de 89 pacientes con IRA tras el postoperatorio de resección pulmonar tratados con VNI, mostró un éxito del 85,3% y una mortalidad en UCI del 6,7% ⁽³⁷²⁾. Recientemente ha sido publicado un ensayo clínico aleatorizado de 360 pacientes con EPOC sometidos a cirugía de resección pulmonar, en los que el uso de VNI de forma profiláctica en el postoperatorio no disminuye el riesgo de insuficiencia respiratoria o complicaciones, aunque cabe destacar ciertas limitaciones en este estudio, como la aplicación intermitente de la VNI, en periodos de 1 hora, 6 veces al día ⁽³⁷³⁾. Las actuales guías de práctica clínica recomiendan el uso de CPAP en el

tratamiento de la IRA tras la resección pulmonar con un grado de recomendación 2C⁽¹⁵⁰⁾.

- b. *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. El porcentaje de intubación no difirió de forma significativa (42%, 42% y 53%, respectivamente)⁽³⁷⁴⁾. La aplicación de VNI no sólo ha sido evaluada en pacientes con fallo respiratorio postoperatorio, sino también en el tratamiento de las atelectasias postoperatorias. Pasquina y cols aleatorizaron a 150 pacientes tras cirugía cardíaca para tratar atelectasias. La aplicación de VNI en modo soporte de presión mejoró el índice radiológico de atelectasia con respecto al uso de CPAP⁽³⁷⁵⁾. En un estudio más reciente, Zhu y cols⁽³⁷⁶⁾, aleatorizaron a 95 pacientes con IRA postoperados de cirugía cardíaca, a recibir oxigenoterapia convencional o soporte ventilatorio con VNI. Concluyeron que la VNI puede ser aplicada con seguridad en pacientes seleccionados con IRA en el postoperatorio de cirugía cardíaca, reduciendo la necesidad de reintubación y mejorando la supervivencia. Los factores independientes de fracaso de la VNI en este grupo de pacientes fueron la mayor gravedad al ingreso (índice APACHE II > 20) y la aparición de infiltrados radiológicos compatibles con neumonía.
- c. *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⁽³⁷⁷⁾, llevaron a cabo un estudio multicéntrico donde se aleatorizaron a pacientes que tras el postoperatorio de cirugía mayor abdominal presentaron insuficiencia respiratoria, recibiendo CPAP u oxigenoterapia estándar. El ensayo se terminó prematuramente cuando se habían aleatorizados 209 pacientes, al evidenciarse una diferencia de intubación endotraqueal significativa en ambos grupos (1% frente a 10%, respectivamente) y de las complicaciones infecciosas, sin diferencias en la estancia y mortalidad hospitalaria. Se comparó

mediante un estudio casos control ⁽³⁷⁸⁾ la utilización de VNI mediante Helmet comparando con mascarilla convencional en pacientes con postoperatorio abdominal. La VNI mediante Helmet en estos pacientes disminuyó las complicaciones derivadas de la técnica y la necesidad de intubación endotraqueal. También se han evaluado los factores de riesgo para fracaso de la VNI en el paciente postoperado. En una serie retrospectiva de 72 pacientes, la gravedad inicial y la neumonía nosocomial como causa del fracaso respiratorio fueron los dos únicos factores identificados ⁽³⁷⁹⁾. Las directrices actuales recomiendan el uso de CPAP en el tratamiento de la IRA en el postoperatorio abdominal con un grado de recomendación 2C ⁽¹⁵⁰⁾.

- d. *Postoperatorio de cirugía de obesidad mórbida.* Mención especial se debe hacer a estos pacientes afectos de obesidad mórbida, con alteración respiratoria restrictiva de forma crónica. En el estudio de Joris ⁽³⁸⁰⁾, aleatorizaron a 33 pacientes obesos mórbidos, postoperados de gastroplastia a recibir oxigenoterapia convencional o soporte respiratorio con VNI modo BiPAP las primeras 24 horas del postoperatorio. Concluyeron que el uso de VNI profiláctica puede jugar un papel importante durante el postoperatorio de estos pacientes, mejorando la función del diafragma y acelerando la recuperación respiratoria. En un estudio más reciente, Neligan aleatorizó a 40 pacientes obesos mórbidos con SAHS diagnosticada previamente, operados de cirugía bariátrica por laparoscopia, a recibir CPAP nasal o VNI modo BiPAP inmediatamente tras la extubación, mejorando la función pulmonar en los pacientes tratados con BiPAP ⁽³⁸¹⁾. En las recientemente publicadas guías de práctica clínica de esta patología ⁽³⁸²⁾, recomiendan el uso de VNI modo CPAP en el postoperatorio inmediato de pacientes operados de cirugía bariátrica con SHAS diagnosticado y en tratamiento previo con CPAP domiciliaria.
- *Pacientes muy ancianos.* Con el incremento de las expectativas de vida actual, la población anciana, mayor de 75 años, con múltiples comorbilidades ha aumentado notablemente. Aunque la mortalidad hospitalaria de estos pacientes es mayor que la de los de menor edad, se ha demostrado que los pacientes mas añosos reciben menos terapias invasivas. 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 ⁽³⁸³⁾. En un estudio controlado y aleatorizado ⁽³⁸⁴⁾, se analizaron 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 presentaron 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 ⁽³⁸⁵⁻³⁸⁶⁾. En una reciente revisión publicada en un hospital italiano por Riario-Sforza y cols, concluyeron que la VNI es una herramienta importante para el tratamiento de pacientes con IRA y orden de no intubación, sobre todo en los que presentan IRA secundaria a EPOC descompensado, aumentando notablemente la supervivencia, especialmente si continúan con apoyo VNI domiciliario ⁽³⁸⁷⁾.

- *Pacientes con deterioro neurológico.* La alteración del intercambio gaseoso, tanto hipoxemia como hipercapnia, en casos severos es la responsable de los síntomas neurológicos del fracaso respiratorio, cuya forma más grave es el coma hipercápnico ⁽³⁸⁸⁾. De forma convencional, una de las contraindicaciones clásicas para la VNI ha sido la presencia de deterioro neurológico por la abolición de los reflejos de defensa de la vía respiratoria superior con la posibilidad de producirse broncoaspiración en estos pacientes ^(64,124,139,388). Por otro lado, en algunos estudios, aunque no en todos, la disminución de consciencia al inicio o a la hora de la VNI se ha encontrado como factor de riesgo para fracaso de la técnica ventilatoria ^(248,279,285,389). Pese a estas consideraciones, la VNI ha sido utilizada como tratamiento del fracaso respiratorio con deterioro de consciencia, incluso en pacientes con coma hipercápnico, habiéndose publicado múltiples series de casos y varios estudios con metodología casos control, donde se evidencia que la utilización de VNI en estos pacientes, generalmente con insuficiencia respiratoria crónica agudizada, es segura y efectiva para mejorar el deterioro respiratorio y la alteración neurológica. En un artículo de revisión de Scala ⁽³⁹⁰⁾, concluyen que para conseguir el éxito de la VNI en pacientes con deterioro neurológico, es importante la selección rigurosa de aquellos pacientes que pueden

beneficiarse de la técnica, la experiencia del personal sanitario que aplica la terapia y la monitorización estrecha del paciente, para evitar un retraso en la intubación si fuera necesaria.

- *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 ⁽³⁹¹⁻³⁹²⁾. Recientemente ha sido publicado una revisión por Esquinas y cols ⁽³⁹²⁾, donde concluyen que el uso de la VNI debe considerarse en pacientes graves, como alternativa capaz de evitar las complicaciones relacionadas de la intubación y la VMI, especialmente en pacientes con EPOC y con tendencia a la hipercapnia. Dos ensayos aleatorizados han evaluado la eficacia de aplicar CPAP/VNI con soporte de presión en pacientes de riesgo que van a precisar fibrobroncoscopia. Ambos ensayos demuestran una mejor oxigenación de los pacientes tanto durante como después de la técnica. Aunque queda pendiente 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 ^(393,394). Estos hallazgos también se han demostrado en estudios observacionales, en el paciente con necesidad de ecografía transesofágica⁽³⁹⁵⁾. 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 los dispositivos con pocos efectos secundarios ⁽³⁹⁶⁻³⁹⁷⁾. Dentro de las indicaciones inusuales para el uso de VNI también se está comenzando a utilizar tanto en procedimiento de intervencionismo cardiológico y respiratorio ⁽³⁹⁸⁾.

- *Síndrome de Hipoventilación-Obesidad.* El SHO se define como la presencia de obesidad ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), hipercapnia estando despierto ($PaCO_2 > 45 \text{ mmHg}$) y ausencia de otras causas que produzcan hipoventilación ⁽³⁹⁹⁾. Durante el curso crónico de estos pacientes es frecuente la presentación de agudización de los síntomas respiratorios que motivan, como en el paciente EPOC, ingreso hospitalario debido a insuficiencia respiratoria que a veces requiere soporte ventilatorio. A diferencia de la 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 ⁽⁴⁰⁰⁻⁴⁰³⁾. 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 ⁽⁴⁰⁴⁻⁴⁰⁵⁾. De igual forma, el éxito de VNI en SHO varía de unas series a otras. Ciledag ⁽⁴⁰²⁾ objetivó un porcentaje de éxito del 78,5%, mientras que Perez del Llano ⁽⁴⁰⁶⁾, Kaya ⁽⁴⁰⁷⁾ y Gursel ⁽⁴⁰³⁾ 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 ⁽⁴⁰⁸⁾.

Recientemente se ha publicado un estudio observacional por Carrillo y cols⁽⁴⁰⁹⁾ sobre una muestra de 716 pacientes con IRA hipercápnica, de los cuáles 173 eran SHO y 543 EPOC. En el análisis de los resultados, el fracaso de la técnica se produjo en un 11% del grupo EPOC y un 6% del grupo SHO, siendo la mortalidad en UCI del 8% y 1%, respectivamente y la mortalidad hospitalaria del 18 y 6%, respectivamente. Concluyeron que los pacientes con SHO pueden ser tratados eficazmente con VNI, mediante un protocolo similar a los pacientes EPOC y con mejor pronóstico.

- *Miscelánea.* La VNI se ha utilizado en casi cualquier etiología del fracaso respiratorio agudo o crónico agudizado ⁽¹³⁹⁾, en muchos casos sin evidencia científica para su uso o bien, extrapolando las indicaciones clásicas de la EPOC a pacientes con IRC agudizada. Pese a ello, y sobre todo en IRCA, se puede intentar la aplicación de VNI como medio de evitación de la intubación endotraqueal.

I.3.8.1.7. 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. 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 ⁽⁴¹⁰⁾ 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 morbilidades, 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% ^(285,304,324,411-414), con respecto al ámbito norteamericano, donde el porcentaje de pacientes con ONI se estima en torno al 10% ^(316,415-417). Además, en esta población, la dificultad respiratoria es el síntoma final de múltiples enfermedades y muchos pacientes las refieren al final de la vida ⁽⁴¹⁸⁾. La supervivencia de los pacientes con ONI e insuficiencia respiratoria tratados con VNI 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 ⁽⁴¹⁷⁾ fue del 42,9%, del 24% en la serie de Fernández y cols ⁽⁴¹²⁾ y del 14% en el subgrupo de pacientes con IRA hipoxémica en la serie de Schetino y cols ⁽⁴¹⁶⁾. En el estudio de Bullock con un seguimiento de 5 años, la supervivencia fue del 11% ⁽⁴¹⁹⁾. En una reciente revisión, Azolay ⁽⁴²⁰⁾ 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, por un lado, la que apoya el empleo de VNI como herramienta terapéutica de primera línea en aquellos procesos respiratorios reversibles ⁽³³³⁾ o como medida para proporcionar confort y cierta autonomía a aquellos enfermos inmersos en la etapa final de sus procesos patológicos ⁽⁴²¹⁾. Por otro lado, se encuentra la corriente de práctica clínica que alega una prolongación de la agonía del paciente con el empleo de VNI ⁽⁴²²⁾. 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% ⁽¹⁴⁸⁾. 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 pacientes. 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 algún tipo de neoplasia. La toma de decisiones en este particular tipo de pacientes varía según el entorno sociosanitario estudiado, así como de la disponibilidad de un mayor o menor número de ventiladores para poder utilizar la técnica. Es por ello que cuando se plantea la VNI en el paciente con orden de no intubación debe tenerse en cuenta las posibles ventajas y desventajas de su uso ⁽⁴²¹⁾.

Recientemente ha sido publicado un estudio por Montmollin ⁽⁴²³⁾ sobre el pronóstico de los pacientes críticos con cáncer y shock séptico de origen pulmonar. Analizaron un total de 218 pacientes, de los cuáles un 84% presentaron cáncer hematológico y un 16% cáncer sólido. Todos los pacientes precisaron apoyo vasoactivo, un 78% VM y un 30% necesitaron técnicas continuas de reemplazo renal. En el análisis de los resultados, en 39,4% de los pacientes se utilizó la VNI (86 pacientes), con un porcentaje de fracaso del 78,4%. La mortalidad, según el soporte respiratorio, fue del 26% en pacientes tratados con oxigenoterapia convencional, del 25% en pacientes tratados con VNI, del 65% en pacientes intubados desde el ingreso y del 78% en pacientes que inicialmente se tratan con VNI y posteriormente, se intuban. En el análisis multivariante se identificaron varios factores independientes de mortalidad, la edad mayor de 60 años, el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso en UCI, el uso de la VMI, el coma al ingreso en UCI y el fracaso de la VNI. Más reciente, Gifford y cols ⁽⁴²⁴⁾ han publicado una revisión sobre la utilización de la VNI como medida paliativa para disminuir la disnea en pacientes con enfermedad terminal, sobre todo en aquellos pacientes con hipercapnia. Concluyen que la decisión del uso de esta medida de soporte en este tipo de pacientes debe estar bien

consensuada entre paciente, familiares y sanitarios, sobre cuándo es el mejor momento para iniciar la terapia y cuándo finalizarla.

I.3.8.2. REDUCCIÓN DE LA MORTALIDAD CON LA VNI

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática y metaanálisis ⁽⁴²⁵⁾, por Cabrini y cols, analizando la eficacia de la VNI en el paciente agudo. Se incluyeron ensayos controlados y aleatorizados publicados en los últimos 20 años, 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 analizaron 78 ensayos controlados, 7.365 pacientes aleatorizados, en 57 de ellos la VNI se utilizó para tratar la IRA (4 comparándola con intubación endotraqueal y el resto frente a terapia estándar), 14 ensayos 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 utilizó para facilitar el weaning de pacientes intubados en UCI y que no cumplían 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 frente a 17,8% en el control, RR = 0,74, IC-95% = 0,66-0,81, 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. En este artículo se 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, IC-95% = 0,60-0,80, NNT = 17).

En la tabla 7 se resumen los resultados globales de la mortalidad en el seguimiento de los pacientes incluidos y de los diferentes subgrupos etiológicos.

Tabla 7. Mortalidad global y por subgrupos durante el seguimiento

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

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

I.3.8.3. CONTRAINDICACIONES PARA VNI

Los diferentes grupos de estudio de VNI han propuesto unas contraindicaciones para la utilización de esta técnica ventilatoria que han sido consensuadas a partir de los criterios de exclusión de los diferentes ensayos aleatorizados realizados en grupos heterogéneos de pacientes afectados de IRA ⁽¹²⁴⁾.

Las diferentes contraindicaciones que habitualmente se consideran en la utilización de VNI pueden agruparse en 3 grupos fundamentales:

- a) En pacientes con alto riesgo de broncoaspiración de contenido gástrico:
 - Parada Cardíaca o Respiratoria inminente
 - Disminución importante del nivel de conciencia (ECS < 10 puntos)
 - Dificultad para la eliminación de secreciones respiratorias
 - Hemorragia digestiva alta activa de grado severo
 - Obstrucción intestinal y alto riesgo de broncoaspiración
- b) En pacientes con afectación hemodinámica:
 - Inestabilidad hemodinámica
 - Arritmias cardíacas inestables
 - Fracaso multiorgánico
- c) En pacientes con imposibilidad de aplicación de VNI:
 - Deformidad facial (por cirugía o traumatismo previo)
 - Obstrucción de la vía aérea superior
 - Falta de cooperación/intolerancia del paciente a la técnica

Sin embargo, estas contraindicaciones no han sido suficientemente evaluadas por medio de estudios bien diseñados, por lo que no deben tomarse nunca como “absolutas” (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), sino como “relativas”, pudiendo intentarse el tratamiento con VNI en muchas de ellas, dependiendo de las circunstancias clínicas del paciente ^(64,139,146).

I.4. UTILIDAD DE LA VNI EN LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA DEBIDA A NEUMONÍA GRAVE ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

Disponemos de pocos estudios bien diseñados en los que se analice la eficacia de la VNI en el tratamiento de la IRA secundaria a NACG. La mayoría de estudios ya sea observacionales o controlados valoran esta técnica de soporte ventilatorio en grupos heterogéneos de pacientes mezclando diferentes etiologías del fracaso respiratorio e incluso a veces, pacientes con fracaso hipoxémico e hipercápnico. Independientemente del tipo de estudio, lo que la literatura demuestra es que el paciente con neumonía presenta un riesgo muy elevada de fracaso de la VNI, por encima de los pacientes con EPOC o EAP^(20,55,145,188,426-427), incluso en pacientes con patología respiratoria previa⁽³⁸⁹⁾. Los pacientes con NACG presentan en la mayoría de los casos, muchas comorbilidades, más frecuentemente por patología respiratoria o cardíaca previa^(35,428) y según algunos estudios, estos pacientes responden mejor a la VNI que aquellos con IRA “de novo”^(253,429).

En un estudio multicéntrico llevado a cabo en 19 hospitales de Turquía, publicado por Erdem y cols⁽⁴³¹⁾, valoraron las correlaciones radiológicas en pacientes con neumonía que precisaban soporte ventilatorio ingresados en una unidad de cuidados intensivos. Analizaron 250 pacientes, de los cuales 152 fueron tratados con VNI. En el análisis multivariante observaron que los factores que predecían el uso de la VNI fueron, la afectación unilateral y multilobar en la radiografía de tórax, y en la TAC, la consolidación pulmonar y la afectación intersticial.

Por otro lado, es importante conocer los factores de riesgo que predicen el fracaso de la VNI. Diferentes estudios han evaluado estos factores mediante técnicas estadísticas uni y multivariante. Sin embargo, pocos han evaluado estos factores en pacientes con NACG, siendo necesarios más estudios que clarifiquen este punto, que puede considerarse esencial para acotar mejor qué pacientes pueden beneficiarse de esta técnica^(165,188,222,304,430,432). En general, dichos factores de riesgo están relacionados con los valores de los parámetros fisiológicos (frecuencia cardíaca, bicarbonato sérico y PaO₂/FiO₂) a la hora de iniciada la VNI, gravedad del paciente e incremento del infiltrado radiográfico en las primeras 24-48 horas de evolución.

El porcentaje de fracaso de la VNI en pacientes con NACG es variable, siendo menor en ensayos clínicos controlados (20-26%)^(86,188,429,433), que en estudios

observacionales (33-76%), posiblemente debido a los criterios de selección de los pacientes ^(171,222,426-427,432,434-437). Aun evitando la intubación endotraqueal, la mortalidad no se modifica con el uso de VNI, excepto en el subgrupo de pacientes con patología respiratoria previa. Debido a todo esto, en la actualidad, las guías de práctica clínica de manejo de la neumonía comunitaria grave ^(20,55,273), las directrices actuales sobre uso de VNI ⁽¹⁵⁰⁾ y una revisión recientemente publicada por Ferrer y Torres ⁽¹⁴⁵⁾, no recomiendan el uso de la VNI en pacientes con NACG sin EPOC. Además concluyen, que aquellos pacientes con NACG e IRA en los que se instaura tratamiento de soporte respiratorio con VNI deberían estar estrechamente monitorizados para poder detectar precozmente un fracaso de la técnica y evitar un retraso innecesario de la intubación ⁽¹⁴⁵⁾.

I.4.1. EVIDENCIA APORTADA POR ESTUDIOS OBSERVACIONALES

I.4.1.1. ESTUDIOS OBSERVACIONALES GENERALES

En la literatura encontramos múltiples series no controladas de casos donde se analizan pacientes con IRA secundaria a diferentes etiologías y tratados con VNI. El éxito de la técnica se define generalmente como la evitación de la intubación endotraqueal ⁽⁴²⁶⁻⁴²⁷⁾. En el caso de la IRA secundaria a NACG, desde los primeros estudios con relevancia clínica publicados en 1996 hasta la actualidad, hay una amplia variabilidad en los resultados, que en parte es debida al tipo de paciente (edad, comorbilidades, patología respiratoria o cardíaca previa, algún estado de inmunodepresión, etc.), el momento y lugar del inicio de la terapia, la interfaz utilizada (con cambios y mejoras a lo largo de los años) y la concienciación y formación del personal sanitario en el uso de los equipos de VNI.

El resumen de los diferentes estudios analizados (Tabla 8) muestran los siguientes resultados:

En el estudio publicado por Meduri y cols ⁽¹⁷¹⁾, analizaron 132 pacientes con IRA de diferentes etiologías, hipercápnicos e hipóxicos, de los cuales 41 estaban afectados de NACG, de los que 27 pacientes presentaban patología respiratoria previa. En ambos grupos objetivaron mejoría gasométrica (75%) y evitación de la intubación (63,4%), siendo el porcentaje de mortalidad mayor en el grupo de pacientes sin EPOC (35,7% frente a 7,4%).

El estudio de Cheung y cols ⁽⁴³⁴⁾, analizaron la efectividad y seguridad de la VNI en 189 pacientes con IRA de diferentes etiologías en un periodo de tiempo de 2 años. Del total de pacientes, 46 presentaban neumonía como causa de la IRA. En estos pacientes, el porcentaje de fracaso de la VNI fue mayor que en otras etiologías (32,6% frente a 11,7%, $p = 0,035$).

En la serie de Jolliet y cols ⁽⁴²⁶⁾, analizaron 24 pacientes consecutivos con IRA secundaria a NACG, sin patología cardiorrespiratoria previa, ingresados en UCI durante un periodo de tiempo de 2 años y tratados con VNI. La edad media de los pacientes fue de 49 ± 17 , APACHE II al ingreso 13 ± 5 y $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 104 ± 48 . Concluyeron que aunque inicialmente había una mejoría en la oxigenación ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 153 ± 49 tras 30 minutos de VNI), el porcentaje de intubación fue muy elevado (66,7%, 16 pacientes). Cuando se evitaba la intubación, el pronóstico fue mejor y las estancias en UCI y en el hospital disminuían. También concluyeron que la VNI no supone una carga de trabajo extra para enfermería. El porcentaje de intubación tan elevada que presentan, podría ser debida a que excluyeron a los pacientes con patología cardiorrespiratoria previa, que son los que más podrían beneficiarse de la terapia.

Antonelli y cols ⁽²²²⁾, en un estudio multicéntrico, prospectivo, de 8 UCIs de Europa y USA, analizaron 354 pacientes con IRA hipoxémica de etiología diversa, 38 de los cuáles la causa de la IRA fue la NACG, con un fracaso del 50% (19 pacientes). El porcentaje de fracaso general de la VNI fue del 30,5% (108 pacientes), variando dependiendo de la etiología de la IRA, siendo del 50% en los pacientes afectados de NACG o SDRA y en torno al 10-18% en los pacientes con EAP o contusión pulmonar. La gravedad de los pacientes fue valorada mediante el índice SAPS II (Simplified Acute Physiology Score II). Del total de pacientes con NACG, objetivaron que los pacientes sin patología pulmonar previa presentaron mayor porcentaje de fracaso (38,5% frente a 0%). Mediante análisis multivariante los predictores independientes de fracaso de la VNI fueron la presencia de SDRA o NACG (OR = 3,75, IC-95% = 2,25–6,24), mayor gravedad al ingreso (SAPS II > 35) (OR = 1,85, IC-95% = 1,07–3,06) y $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ igual o menor a 146 a la hora de iniciada la VNI (OR = 2,51, IC-95% = 1,45–4,35). Los pacientes que requirieron intubación, presentaron mayor tiempo de estancia en UCI ($p < 0,001$), mortalidad en UCI ($p < 0,001$) y neumonía asociada a VM y shock séptico ($p < 0,001$).

En el estudio de Domingueti y cols ⁽⁴²⁷⁾, compararon los efectos de la VNI en una población de 33 pacientes con IRA hipoxémica sin patología respiratoria previa, afectos de EAP (15 pacientes) y NACG (18 pacientes). La PaO₂/FiO₂, PaCO₂ y FR al ingreso fue similar en ambos grupos. La gravedad de los pacientes (SAPS II) fue mayor en los pacientes con NACG, aunque el pH fue menor en los pacientes con EAP. A la hora de iniciar la VNI, observaron mejoría en la oxigenación, frecuencia cardíaca y tensión arterial media en ambos grupos, con disminución de la frecuencia respiratoria en pacientes EAP (p = 0,005), sin objetivarse variación de la misma en pacientes NACG. El porcentaje de fracaso fue del 6,6% (un paciente) en el grupo de EAP, y del 38,9% (7 pacientes) en el grupo de NACG. La duración de la VNI fue de 9,6 y de 37 horas, respectivamente (p = 0,01). La mortalidad en UCI fue del 6,6% (un paciente) en EAP y del 27,8% (5 pacientes) en NACG (p = 0,2). En el análisis de subgrupos, los pacientes NACG que requirieron intubación presentaron mayor estancia en UCI, mayor mortalidad (57%, frente a 9% en pacientes no intubados, p = 0,05) y no mejoría en la FR tras 1 hora de VNI. Entre las limitaciones de este estudio, se encuentran el pequeño tamaño muestral, la heterogeneidad de los pacientes estudiados ya que patologías como el EAP y la NACG no son comparables y el aumento de PaCO₂ en el grupo EAP, pudiendo tratarse de pacientes afectos de EPOC sin diagnóstico previo.

En el estudio publicado por Carron y cols ⁽⁴³²⁾, objetivaron un porcentaje de fracaso del 56,3% (36 pacientes), en una población específica de 64 pacientes con NACG tratados con VNI mediante Helmet. En los pacientes que no requirieron intubación, se objetivó una disminución de la estancia en UCI (p < 0,05) y de la mortalidad en UCI y en planta. En el análisis univariante, los factores relacionados con el fracaso de la técnica fueron la mayor severidad de los pacientes (SAPS II al ingreso), peor oxigenación (medido por medio del índice de oxigenación), menor pH y falta de mejoría en la oxigenación arterial tras 1 hora de VNI, siendo éste último el principal factor predictor de fracaso de la técnica. Mediante análisis multivariante, los factores de riesgo para fracaso de la VNI fueron los relacionados con los valores de los parámetros fisiológicos (frecuencia cardíaca, bicarbonato sérico y PaO₂/FiO₂ a la hora de iniciada la VNI), gravedad del paciente y el incremento del infiltrado radiográfico en las primeras 24 horas de evolución.

Akpinar y cols ⁽⁴³⁵⁾, valoraron 60 pacientes de afectos de EPOC con IRA tratados con VNI y estudiaron el efecto de la presencia de NACG en el éxito de la terapia. El total de pacientes con NACG fue de 25. El porcentaje de fracaso fue mayor en los pacientes con EPOC y neumonía, 48% (12 pacientes) frente a 14,5% (5 pacientes) en el grupo EPOC sin neumonía. La mortalidad también fue mayor en el grupo EPOC y neumonía, 28% (7 pacientes) frente a 11,4% (4 pacientes), sin ser el resultado significativo. Tampoco encontraron diferencias significativas en la estancia tanto hospitalaria como en UCI. En el análisis de los resultados, los factores independientes de riesgo para fracaso de la técnica fueron la mayor gravedad de los pacientes (medido por el índice APACHE II) y los niveles de proteína C reactiva elevados. Concluyeron que la presencia de neumonía en pacientes EPOC es un factor que puede disminuir el éxito de la terapia con VNI, pero sin afectar a la mortalidad ni a la estancia.

En el estudio multicéntrico publicado por Murad y cols ⁽⁴³⁶⁾ llevado a cabo en 3 UCIs canadienses durante 5 años consecutivos, valoraron el papel de la VNI en los pacientes afectos de NACG. De los 209 pacientes estudiados, 91 fueron intubados al ingreso (43,5%) y 117 fueron tratados inicialmente con VNI (55,9%). El porcentaje de fracaso de la VNI fue del 76,1% (89 pacientes) y la mortalidad del 37,6% (44 pacientes). En el análisis multivariante observaron que el fracaso de la VNI se relacionaba con la mayor gravedad de los pacientes (medida por el índice APACHE II) y con el uso de fármacos vasoactivos, lo que indica mayor inestabilidad hemodinámica del paciente. En el análisis ajustado de mortalidad encontraron que en aquellos pacientes en los que fracasaba la VNI presentaban mayor mortalidad que aquellos que eran intubados al ingreso. Estos resultados no son extrapolables a otras poblaciones con la misma etiología, debido a una serie de factores, por ejemplo, la edad media de los pacientes era de 73 años, mayor que la media de otras series, casi el 50% de los pacientes presentaban algún grado de inmunodepresión (neoplasia hematológica, cáncer metastásico o alteración inmunológica) y los pacientes tratados inicialmente con VNI presentaban mayor afectación radiológica y menor índice de oxigenación ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ media de 100), con lo que cabe esperar que los porcentajes de fracaso y mortalidad sean más elevados que en otras series.

Recientemente ha sido publicado otro estudio prospectivo y observacional, dirigido por Nicolini ⁽⁴³⁷⁾, llevado a cabo en cuatro hospitales italianos, englobando un total de 127

pacientes afectos de NACG tratados con VNI. El porcentaje de fracaso fue del 25,1% (32 pacientes) y la mortalidad hospitalaria del 24,4% (31 pacientes). Los factores independientes relacionados con el fracaso de la técnica fueron la mayor severidad al ingreso (SAPS II), presencia de comorbilidades, afectación radiológica al ingreso y empeoramiento radiológico, niveles de LDH, PaO₂/FiO₂ basal y frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca y PaO₂/FiO₂ tras 1 hora de terapia. Los factores relacionados con la mortalidad hospitalaria, mediante análisis multivariante, fueron la LDH, valor de la escala CURB 65, fracaso de la terapia, PaO₂/FiO₂ y frecuencia respiratoria tras 1 hora de VNI. Los buenos resultados que mostraron fueron explicados debido a los criterios estrictos de selección de los pacientes (excluyendo a los pacientes con algún tipo de inmunodepresión y los pacientes con PaO₂/FiO₂ inicial < 120 eran intubados de forma urgente), la monitorización continua y el excelente manejo de la terapia por parte del personal sanitario, con más de 10 años de experiencia.

I.4.1.2. SERIES DE PACIENTES CON INFECCION PULMONAR DURANTE PANDEMIAS VÍRICAS

Como ya se ha referenciado anteriormente, diferentes autores consideran que el uso de la VNI durante las recientes pandemias de virus respiratorios, podía ser al menos cuestionable, por un lado por la posibilidad de incremento de la difusión de los agentes patológicos y por el alto riesgo de fracaso en estos casos ⁽¹⁴⁵⁾.

En el caso de las pandemias por Síndrome Respiratorio Agudo Severo y virus influenza A (H1N1), un gran número de pacientes con IRA secundaria a dichos virus han sido tratados en las UCIs. Varios de los estudios publicados más relevantes se analizan a continuación (Tabla 9).

Cheung y cols ⁽⁴³⁸⁾, publicaron un estudio sobre una muestra de 90 pacientes con criterios de SARS e infección confirmada por el virus respiratorio (coronavirus), de los cuáles, 20 fueron ventilados con VNI. El porcentaje de fracaso, considerado como la necesidad de intubación endotraqueal fue del 30% (6 pacientes) y el de mortalidad del 15% (3 pacientes, dos de los cuáles pertenecen al grupo de éxito de la terapia). Cabe destacar que la gravedad de los pacientes fue baja (valor medio del índice APACHE II al ingreso de 5,3) y la PaO₂/FiO₂ inicial fue de 137,5. Concluyeron que en los pacientes donde la terapia

fue eficaz, se produjo una mejoría de las imágenes radiológicas en las primeras 24 horas y que la duración de la estancia media fue menor (3,1 frente a 21,3 días, $p < 0,001$). En este estudio, no se objetivó ningún contagio entre el personal sanitario, por lo que concluyeron que es una técnica segura en este tipo de pandemias.

Han y cols ⁽⁴³⁹⁾ publicaron un estudio similar con una muestra de 120 pacientes con criterios de SARS, de los que 28 fueron ventilados mediante VNI. El porcentaje de fracaso fue del 35,7% (10 pacientes) y el de mortalidad de 25% (7 pacientes). Concluyeron que tras 1 hora de terapia, se objetivó una mejoría en la PaO_2/FiO_2 y frecuencia respiratoria respecto a los valores basales ($p < 0,01$). Tampoco describieron ningún caso de contagio del personal sanitario.

Respecto a los estudios publicados con objeto de la pandemia de infección respiratoria por el virus H1N1, los más relevantes se analizan a continuación.

En el estudio español, publicado por Rello y cols ⁽⁴⁶⁾, analizaron los primeros 32 pacientes documentados ingresados en UCI con infección confirmada por virus H1N1 e IRA. Se trataba de un grupo de pacientes relativamente jóvenes, con edad media de 36 años, 31,3% obesos (10 pacientes), 6,3% embarazadas (dos pacientes) y 50% con algún tipo de comorbilidad (16 pacientes). Un 75% (24 pacientes) presentaron fracaso multiorgánico, un 21,9% (7 pacientes) precisaron técnicas continuas de reemplazo renal y un 75% (24 pacientes) presentaron IRA hipoxémica grave que precisó soporte ventilatorio. Un 25% (8 pacientes) fueron tratados con VNI al inicio y un 50% (16 pacientes) fueron inicialmente intubados. El fracaso de la técnica fue del 75% (6 pacientes) y la mortalidad a los 28 días del 25% (2 pacientes).

En otro estudio español, retrospectivo y observacional, publicado por Belenguer y cols ⁽⁴⁸⁾, analizaron 10 pacientes ingresados en una UCI con infección confirmada por virus H1N1 y NACG. Siete pacientes precisaron VNI (70%), con un fracaso del 28,6% (dos pacientes) y una mortalidad del 14,3% (un paciente). La duración media de la VNI fue de 6 días y la estancia en UCI de 9. Las complicaciones objetivadas fueron muy pocas y no describieron ningún contagio a personal sanitario.

En el estudio publicado por Lu Bai y cols ⁽⁴⁷⁾ analizaron 65 pacientes de nacionalidad china con infección confirmada por el virus H1N1 y NACG. En 24 pacientes

se aplicó VNI (36,9%), con duración media de 5,1 días, fracaso del 41,7% (10 pacientes), observándose un mayor APACHE II en estos pacientes (13 frente a 10, $p = 0,020$) y con una mortalidad del 33,3% (8 pacientes). En el estudio multivariante, se objetivaron dos factores independientes relacionados con la mortalidad, la disnea progresiva tras la resolución de la fiebre (RR = 5,85, IC-95% = 1,395-24,541, $p=0,016$) y el APACHE II al ingreso (RR = 1,31, IC-95% = 1,140-1,511, $p < 0,001$).

En el estudio de Timenesky y cols ⁽⁵²⁾, analizaron 20 pacientes ingresados en una UCI con NACG, APACHE II 7 puntos de mediana y de los cuales 14,3 pacientes (70%) presentaron IRA y necesidad de soporte ventilatorio. El 14% (dos pacientes) precisó intubación y conexión a VMI al ingreso y un 85,7% (12 pacientes) fueron tratados con VNI, con un fracaso del 58,4% (7 pacientes).

En el estudio retrospectivo y observacional publicado por Zhang y cols ⁽⁵³⁾, en una población de 394 mujeres embarazadas, 351 de ellas con neumonía, de las cuales 186 (47,2%) precisaron soporte ventilatorio. El 55,4% (103 pacientes) fueron inicialmente intubadas y el 44,6% (83 pacientes) tratadas con VNI, con un fracaso del 54,2% (45 pacientes). El grupo de pacientes tratadas con VNI presentaron menor mortalidad que el grupo de pacientes intubadas (28,9% frente a 49,4%, $p = 0,006$). La presencia de shock séptico fue un factor de riesgo independiente para fracaso de la terapia con VNI. En el estudio multivariante, se objetivaron dos factores independientes de mortalidad, la hipoxemia severa ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$) al ingreso (OR = 27,2, IC-95% = 2,6-279,7) y un índice de masa corporal ≥ 30 (OR = 1,26, IC-95% = 1,1-1,5). La conclusión de este estudio fue que la VNI puede ser una herramienta útil en mujeres embarazadas sin shock séptico.

En el estudio publicado por Brink y cols ⁽⁴⁹⁾ sobre una población de 126 pacientes con infección confirmada por el virus H1N1, precisaron soporte ventilatorio 110 pacientes por IRA hipoxémica, de los cuáles, la oxigenoterapia fue suficiente en el 15% de los pacientes. Un 24% fueron inicialmente intubados y un 60,9% (67 pacientes) tratados con VNI, con un fracaso del 67,2% (45 pacientes). La mortalidad a los 28 días en ambos grupos fue similar, sin embargo la mortalidad a los dos meses fue mayor en los pacientes tratados con VNI (25%) respecto a los pacientes inicialmente intubados (12%).

El estudio italiano, prospectivo y multicéntrico, de Nicolini y cols ⁽⁵¹⁾, analizaron una muestra de pacientes con infección confirmada por virus H1N1 y NACG. De los 98

pacientes estudiados, el 38,7% precisaron intubación al ingreso y el 61,2% (60 pacientes) fueron tratados con VNI, con un fracaso del 21,7% (13 pacientes). En el grupo de pacientes en los que fracasó la VNI, la mortalidad fue más elevada, 53,8% (7 pacientes) frente a 2,1% (un paciente) [OR = 0,52, IC-95% = 5,2-2.314], presentando además estos pacientes mayor número de complicaciones infecciosas, principalmente sepsis y shock séptico ($p < 0,001$). En el análisis multivariante, los factores independientes de fracaso de la técnica fueron SAPS II > 29 , $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 127$ al ingreso y $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 149$ tras 1 hora de VNI. Concluyeron que la aplicación precoz de la VNI en la NACG por virus H1N1 se asocia con alto porcentaje de éxito (48%).

El estudio prospectivo y observacional, publicado por Masclans y cols⁽⁵⁰⁾, se basó en un registro de los casos de NACG con infección confirmada por virus H1N1 en 148 UCIs españolas. El total de pacientes analizados ascendió a 685, de los cuales 489 precisaron soporte ventilatorio, invasivo o no invasivo. Trescientos doce fueron intubados al ingreso (45,5%) y 177 tratados con VNI (25,8%), con un fracaso del 58,8% (104 pacientes). En el análisis multivariante, se observó que el fracaso de la terapia se asociaba con mayor APACHE II al ingreso, mayor índice SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), presencia de fracaso renal, inestabilidad hemodinámica con necesidad de soporte vasoactivo, y radiografía de tórax con más de 2 cuadrantes afectados. En los pacientes que presentaban más de 2 cuadrantes afectos, objetivaron que los casos con $\text{SOFA} > 7$ tenían mayor riesgo de fracaso (OR = 10,7, IC-95% = 1,3-88,6). El fracaso de la VNI se asoció con mayor duración de la ventilación mecánica ($p < 0,001$), mayor estancia en UCI ($p < 0,001$) y hospitalaria ($p < 0,001$), siendo la mortalidad similar a los pacientes no ventilados. El fracaso de la técnica presentó similar mortalidad que la de los pacientes intubados desde el ingreso y un retraso en la intubación no aumentó la mortalidad (26,5% frente a 24,2%) [OR = 1,12, IC-95% = 0,67-1,88, $p = 0,64$]. Concluyeron que para pacientes afectos de NACG por virus H1N1 que precisan soporte ventilatorio, la VNI puede ser una herramienta eficaz, sobre todo para los casos que presenten menos de 1 cuadrante de afectación radiológica, estabilidad hemodinámica y $\text{SOFA} < 8$.

Otro estudio reciente, prospectivo y observacional, ha sido publicado por Santo y cols⁽⁴⁴⁰⁾, llevado a cabo en 3 hospitales italianos, sobre una población de 127 pacientes con NACG secundaria a infección por virus H1N1 que precisaron soporte ventilatorio. De

estos pacientes, 5 fueron inicialmente intubados y 24 tratados con VNI. El porcentaje de fracaso que refieren fue del 12,5% (3 pacientes), la más baja de la literatura y los autores lo explican debido a los criterios de selección de los pacientes al ingreso, ventilándose de forma no invasiva los menos graves, $PaO_2/FiO_2 > 150$ y con afectación unipulmonar mediante imagen radiológica de tórax. También explican este porcentaje de fracaso tan bajo por la exclusión de los pacientes más graves y con mayor probabilidad de fracaso de VNI (SAPS II > 34 , $PaO_2/FiO_2 < 150$ y afectación multilobar y bilateral en la radiografía o TAC de tórax al ingreso), así como la monitorización continua de los pacientes. Cabe destacar que ningún paciente presentó fracaso multiorgánico y el nivel de gravedad medido por el índice SAPS II fue 17,8 de media. En este último trabajo, los autores realizaron una revisión de la literatura de los estudios más relevantes referentes a la NACG secundaria a virus H1N1 y tratados con VNI. Analizaron 28 estudios, con un total de 1.954 pacientes, de los cuales 664 pacientes fueron tratados con VNI (34%). El porcentaje medio de fracaso de los pacientes fue del 60%, con una amplia variabilidad del resultado, con porcentajes de fracaso entre el 0 y el 100%, siendo estos resultados extremos obtenidos en las series con menor número de casos.

I.4.2. EVIDENCIA APORTADA POR ESTUDIOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS

Entre los estudios controlados aleatorizados que han evaluado pacientes con IRA hipoxémica de etiología diversa con algunos pacientes afectados de neumonía (Tabla 8), destacan:

El estudio publicado por Antonelli y cols ⁽⁸⁶⁾, compararon la utilización del soporte respiratorio mediante VNI o mediante intubación y ventilación mecánica invasiva en 64 pacientes afectados de IRA hipoxémica. En los 5 pacientes afectados de NACG como causa de la IRA, el porcentaje de fracaso de la VNI fue del 20% (un paciente).

Ferrer y cols ⁽¹⁸⁸⁾, evaluaron la VNI comparándola con terapia estándar en 105 pacientes con IRA hipoxémica secundaria a diferentes etiologías. En el grupo de pacientes aleatorizados a VNI, había 19 NACG y en el control 15, intubándose 5 y 11, respectivamente ($p = 0,017$). La mortalidad en UCI fue del 15,6% en el grupo VNI y

53,3% en el control ($p = 0,030$), concluyendo que la VNI puede ser eficaz en el tratamiento de los pacientes con NACG.

El primer estudio controlado y aleatorizado que evaluó el papel de la VNI en el tratamiento del fracaso respiratorio agudo en pacientes con NACG fue realizado por Confalonieri en 1999 ⁽⁴²⁹⁾. En este estudio multicéntrico llevado a cabo en 3 UCIs italianas, los autores evaluaron la eficacia de la VNI en 56 pacientes con IRA secundaria a NACG, comparándola con tratamiento estándar. Mientras que la VNI consiguió reducir la necesidad de intubación (21% frente a 50%, $p = 0,03$) y la estancia en UCI ($1,8 \pm 0,7$ frente a $6 \pm 1,8$ días, $p = 0,04$), no se observaron diferencias significativas en cuanto a mortalidad ni a estancia hospitalaria en ambos grupos. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con diagnóstico de EPOC, la reducción de mortalidad a los 2 meses alcanzó la significación estadística (88,9% frente a 37,5%, $p = 0,05$), por tanto, concluyeron que este grupo de pacientes son los que más se benefician de la terapia.

Unos años más tarde, Cosentini y cols ⁽⁴⁴¹⁾, publicaron un ensayo clínico unicéntrico analizando la eficacia de CPAP a través de un Helmet frente a oxigenoterapia convencional en pacientes con neumonía e IRA hipoxémica de grado moderado ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ al ingreso entre 210-285). Aleatorizaron 47 pacientes, 20 en el grupo CPAP y 27 en el grupo control. El estudio fue interrumpido prematuramente por los buenos resultados obtenidos. El resultado final era alcanzar una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de 315, que en el grupo CPAP ocurrió en 1,5 horas y en el grupo control en 48 horas. Cabe destacar que ningún paciente requirió intubación endotraqueal ni falleció, siendo el nivel de gravedad de los pacientes bajo (media SAPS II de 21), excluyéndose los pacientes inmunodeprimidos, con acidosis, con fracaso de 3 órganos y con hipotensión a pesar de tratamiento.

Otro estudio similar, multicéntrico, ha sido publicado recientemente por Brambilla y cols ⁽⁴³³⁾. Este ensayo clínico, también analizaron la eficacia de CPAP aplicada mediante Helmet frente a oxigenoterapia convencional en 81 pacientes con NACG. El porcentaje de pacientes que cumplían criterios para intubación fue del 15% en el grupo de pacientes tratados con CPAP y del 63% en el grupo control ($p < 0,001$), aunque luego los pacientes que realmente se intubaron fueron menos (2 pacientes en el grupo CPAP y 1 paciente en el grupo control). La mortalidad no difirió de forma significativa, siendo del 5% en los

pacientes con CPAP y del 17% en los pacientes con mascarilla venturi ($p = 0,15$). En este estudio destaca que la gravedad de los pacientes fue baja, excluyendo además a los pacientes que presentaban shock séptico o precisaron fármacos vasoactivos, por lo que los resultados no son extrapolables a otros pacientes con NACG ingresados en UCI.

Las conclusiones finales de estos estudios, resumidos en las tablas 8 y 9, son dos. La primera es que la aplicación de VNI puede ser efectiva en los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a NACG, aunque los mejores resultados obtenidos deben de esperarse en los pacientes con menor afectación clínica, gasométrica y radiológica. En segundo lugar, la VNI es segura ya que las series publicadas no presentan un número excesivo de complicaciones que desaconseje la realización de la técnica.

Tabla 8. Evidencia aportada por las series generales de pacientes más relevantes y los ensayos clínicos aleatorizados publicados hasta la fecha

	n	Fracaso VNI n (%)	Retraso Intubación	Mortalidad UCI n (%)	Mortalidad Hospital n (%)	Complicaciones	Duración VNI
Meduri, 1996	41	15 (36,6)	n.d.	7 (17,1)	n.d.	13% lesión cutánea, 2% distensión gástrica, 0,7% neumonía	n.d.
Cheung, 2000	46	15 (32,6)	n.d.	n.d.	n.d.	14% lesión cutánea	n.d.
Jolliet, 2001	24	16 (66,7)	31 h	8 (33)	n.d.	8% distensión gástrica, 4% lesión cutánea, 4% conjuntivitis	n.d.
Antonelli, 2001	38	19 (50)	n.d.	10 (26,3)	n.d.	10% lesión cutánea, 2% conjuntivitis, 1% distensión gástrica	n.d.
Dominguetti, 2002	18	7 (38,9)	n.d.	5 (27,8)	6 (33,3)	5% lesión cutánea	37 h
Carron, 2010	64	36 (56,3)	n.d.	8 (12,5)	14 (21,9)	n.d.	20,75 h
Akpınar, 2013	25	12 (48)	n.d.	7 (28)	n.d.	n.d.	n.d.
Murad, 2015	117	89 (76,1)	n.d.	44 (37,6)	n.d.	n.d.	7,46 h
Nicolini, 2015	127	32 (25,1)	n.d.	n.d.	31 (24,4)	Total 32%:58% lesión cutánea,18% conjuntivitis, 14% claustrofobia, 11% distensión gástrica	109 h
Antonelli, 1998	5	1 (20)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Ferrer, 2003	19	5 (26,3)	n.d.	3 (15,6)	n.d.	n.d.	n.d.
Confalonieri, 1999	28	6 (21,4)	44 h	n.d.	7 (25)*	3,6% distensión gástrica	n.d.
Cosentini, 2010	47	0 (0)	n.d.	0 (0)	n.d.	n.d.	n.d.
Brambilla, 2014	40	6 (15)	n.d.	2 (5)	n.d.	15% disconfort	n.d.

(n: Número de pacientes, %: porcentaje, h: horas, VNI: Ventilación no invasiva, UCI: Unidad de cuidados intensivos, n.d.: no disponible, * Mortalidad a los 2 meses)

Tabla 9. Evidencia aportada por las series de pacientes más relevantes con infección pulmonar durante pandemias víricas

	n	Fracaso VNI n (%)	Retraso Intubación	Mortalidad UCI n (%)	Mortalidad Hospital n (%)	Complicaciones	Duración VNI
Cheung, 2004	20	6 (30)	n.d.	n.d.	3 (15)	5% neumotórax, 5% neumomediastino, 10% neumonía	84,3 h
Han, 2004	28	10 (35,7)	n.d.	n.d.	7 (25)	n.d.	n.d.
Rello, 2009	8	6 (75)	n.d.	2 (25) *	n.d.	n.d.	n.d.
Belenguer, 2011	7	2 (28,6)	n.d.	1 (14,3)	n.d.	40% claustrofobia, 40% conjuntivitis	n.d.
Lu Bai, 2011	24	10 (41,7)	16 h	8 (33,3)	n.d.	n.d.	n.d.
Timenensky, 2011	12	7 (58,4)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zhang, 2012	83	45 (54,2)	n.d.	24 (28,9)	n.d.	n.d.	n.d.
Brick, 2012	67	45 (67,2)	n.d.	10 (14,9) *	17 (25,4) **	6% neumotórax	n.d.
Nicolini, 2012	60	13 (21,6)	6 h	8 (13,3)	n.d.	n.d.	99,89 h
Masclans, 2013	177	104 (58,8)	n.d.	n.d.	31 (17,3)	n.d.	n.d.
Santo, 2013	24	3 (12,5)	n.d.	0 (0)	n.d.	n.d.	104,5 h

(n: Número de pacientes, %: porcentaje, h: horas, VNI: Ventilación no invasiva, UCI: Unidad de cuidados intensivos, n.d.: no disponible, * Mortalidad a los 28 días, ** Mortalidad a los 90 días)

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

II.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Pese a las recomendaciones realizadas por numerosas publicaciones, basadas en criterios arbitrarios y no en estudios bien diseñados, nuestra hipótesis de trabajo es que los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a neumonía adquirida en la comunidad de carácter grave, pueden ser tratados de forma efectiva y segura mediante ventilación mecánica no invasiva con presión positiva.

II.2. OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo de investigación son:

1º Analizar la efectividad de la ventilación no invasiva en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a neumonía adquirida en la comunidad de carácter grave.

2º Determinar la seguridad, analizándose las complicaciones relacionadas con la técnica ventilatoria de los pacientes analizados.

3º Establecer los factores de riesgo relacionados con el éxito o fracaso de la ventilación no invasiva en los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a neumonía grave adquirida en la comunidad.

4º Establecer los factores de riesgo relacionado con la mortalidad hospitalaria, en los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a neumonía grave adquirida en la comunidad.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio, observacional y prospectivo, ha sido realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General Universitario José María Morales Meseguer de Murcia, en el periodo comprendido entre el 1 de junio de 1997 y el 31 de diciembre de 2013. La UCI de este centro hospitalario, adscrito al Servicio Murciano de Salud, tiene capacidad para 18 camas, donde se atienden a pacientes críticos médico-quirúrgicos o afectados de patología coronaria o traumatológica.

El proceso de reclutamiento de los pacientes tuvo como objetivo la detección de pacientes, tanto en el área de urgencias como en las plantas de hospitalización, con el diagnóstico de insuficiencia respiratoria aguda o crónica agudizada secundaria a neumonía grave adquirida en la comunidad y susceptible de soporte respiratorio precoz en el marco de la unidad de cuidados intensivos.

III.1. SELECCIÓN DE PACIENTES

Todos los pacientes con insuficiencia respiratoria al ingreso o durante la hospitalización, secundaria a neumonía grave adquirida en la comunidad, que precisaron soporte ventilatorio no invasivo.

El diagnóstico de neumonía se realizó en base a la historia clínica, semiología, radiología de tórax compatible con infección del parénquima pulmonar y datos analíticos, bioquímicos, hematológicos y microbiológicos.

III.1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los criterios para la aplicación de la terapia con VNI, en aquellos pacientes con diagnóstico de neumonía comunitaria grave, fueron:

- 1- Disnea o dificultad respiratoria moderada-grave asociada a:
 - a. frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto
 - b. signos de aumento del trabajo respiratorio, como el uso de la musculatura accesoria respiratoria (músculos esternocleidomastoideo, intercostales o presencia de respiración paradójica abdominal)
- 2- Hipoxemia, definida por ratio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$

III.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

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

- Respiración agónica o parada cardiorrespiratoria inminente
- Cirugía reciente facial, esofágica o de vía aérea superior
- Hemorragia digestiva alta activa grave
- Deterioro hemodinámico que no responde a drogas vasoactivas o arritmias ventriculares malignas
- Obstrucción fija y severa de la vía aérea superior
- Deformidad facial que impide la aplicación de cualquier forma de mascarilla
- La presencia de otra etiología del coma diferente a la del fallo respiratorio (hipoglucemia, neurológica, farmacológica). Estos pacientes se identificaron mediante la historia clínica, exploración física y análisis de laboratorio. Se procedió a realizar un estudio de imagen mediante tomografía computarizada craneal cuando el paciente permanecía con deterioro de conciencia pese a la normalización de los niveles de PaCO₂ y pH

No fueron considerados criterios de exclusión las siguientes condiciones clínicas:

- Deterioro del nivel de conciencia debido a hipercapnia y/o hipoxemia
- Shock, una vez conseguida la estabilidad hemodinámica con fluidoterapia y drogas vasoactivas a dosis bajas (menor de 0,2-0,3 microgramos/kilogramo/minuto de noradrenalina)
- Secreciones respiratorias abundantes, siempre que pudieran ser manejadas de forma conveniente por el enfermo y por el equipo de enfermería

III.2. TIPO DE VENTILADOR, MODO VENTILATORIO E INTERFASE

El soporte ventilatorio 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 interfase. Además, se colocaron apósitos coloides sobre las principales zonas de apoyo de la mascarilla (región frontal y puente nasal) para minimizar, en lo posible, la aparición e intensidad de las lesiones faciales por presión. En aquellos sujetos donde no se consiguió una adecuada adaptación a la técnica se ensayaron, siempre que la situación clínica de cada caso lo permitiera, dosis bajas e intermitentes de sedantes (bolos intravenosos de 1-3 miligramos de morfina ó 1-3 miligramos de midazolam).

Como medida de profilaxis para la broncoaspiración y para mejorar la ventilación se procedió a colocar la cabecera del paciente en posición semi-incorporada (45°).

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

III.3. PROTOCOLO DE VNI

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

El protocolo para aplicar VNI no difería ostensiblemente de lo previamente publicado en la literatura y que con las lógicas revisiones se han venido editando hasta la actualidad⁽⁴⁴²⁾. 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 constantes vitales (presión arterial, diuresis, temperatura).

En aquellos casos en los que existiera alto riesgo de broncoaspiración y/o distensión gástrica se procedió a la colocación de sonda nasogástrica como medida preventiva (por ejemplo, en los pacientes con náuseas o en aquellos con deterioro importante del nivel de conciencia definido por un ECG menor o igual de 10). En estos casos se intentó minimizar la cuantía de las fugas aéreas mediante el empleo de apósitos alrededor de la sonda junto con la monitorización muy estricta de la presión inspiratoria, con el objeto de detectar de forma precoz la pérdida de presión debida a niveles elevados de fuga aérea. Este punto, la colocación de sonda nasogástrica para evitar la distensión gástrica o vómitos en pacientes con deterioro de conciencia, fue utilizado únicamente en los primeros 5 años del estudio, posteriormente debido al muy bajo número de vómitos que presentaban los pacientes en coma hipercápnico se decidió la no colocación de sonda en ningún paciente, excepto cuando en el curso de la terapia ventilatoria presentaban distensión gástrica importante.

Siempre y cuando fuera posible, se explicaba a los pacientes y familiares en qué consistía la ventilación mecánica no invasiva y los potenciales inconvenientes y molestias derivadas de su aplicación. Así mismo, cuando se indicaba la VNI a un paciente, se procedía a establecer un plan alternativo en caso de fracaso de la terapia.

La presencia o no de orden de no intubación se tomaba en base a las características del proceso patológico del paciente, calidad de vida previa, expectativas de mejoría y teniendo siempre en 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:

- 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

supusiera un estrés muy importante. Inmediatamente después se ponía en marcha el ventilador.

El modo ventilatorio preferido fue BiPAP, utilizándose únicamente CPAP en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica moderada y sin deterioro de conciencia y, ante la no mejoría o empeoramiento en la primera hora de terapia, se procedía a cambiar a modalidad BiPAP.

La ventilación fue iniciada en modo espontáneo/timed, con una frecuencia respiratoria mínima de 12 respiraciones por minuto. La presión positiva inspiratoria en la vía aérea fue iniciada con 12 cmH₂O. Los niveles de IPAP fueron elevándose de 2 a 3 cmH₂O cada 2-4 horas, según la tolerancia, para alcanzar un volumen corriente de al menos 7 ml/kg de peso ideal o un valor de pH arterial > 7,30, sin exceder los 30 cmH₂O. A los pacientes en coma hipercápnico, el nivel de IPAP al inicio de la terapia ventilatoria fue más elevado que en los pacientes sin alteración neurológica, iniciándose con un mínimo de 15 cmH₂O.

La presión positiva espiratoria en la vía aérea fue iniciada a nivel de 5 cmH₂O, elevándose si fuese necesario para contrarrestar el nivel de presión positiva a final de la espiración intrínseca o para tratar la hipoxemia.

La FiO₂ se ajustó, siempre que fuera posible, para mantener la saturación arterial de oxígeno por encima del 92% con FiO₂ 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 PaCO₂ se optó por el empleo de un sistema de valvula exhalatoria tipo “plateau” (Respironics™, Inc, Murrysville).

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

Todos los pacientes recibieron VNI 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 mantuvo al menos hasta alcanzar 15 puntos en la ECG.

El destete de la VNI se inició de forma más precoz en aquellos pacientes con mejoría rápida de los síntomas. Cuando el paciente estaba oxigenado adecuadamente (saturación de $O_2 > 95\%$ con $FiO_2 < 0,4$ o equivalente) y la frecuencia respiratoria era < 24 respiraciones/minuto y no se objetivaba utilización de musculatura respiratoria accesorio, se procedía al destete mediante dos estrategias diferentes, dependiendo de las características del enfermo y a criterio del médico que atendía al paciente. Una estrategia consistía en disminuir el nivel de IPAP y EPAP, 3 cmH₂O y 2 cmH₂O cada hora, respectivamente, hasta presiones de IPAP de 12 cmH₂O y EPAP de 5 cmH₂O y si la frecuencia respiratoria y la oxigenación permanecían estables, se suspendía la terapia ventilatoria.

En otros casos, ante un paciente con una mejoría muy evidente y manteniendo los parámetros respiratorios dentro de la normalidad, se suspendía 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 90%, 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 hipercapnia con repercusión en el pH arterial en la gasometría de la mañana.

En aquellos pacientes en los que se empleó como soporte ventilatorio inicial la CPAP se comenzaba con un nivel de al menos 5 cmH₂O con incrementos de 1-2 cmH₂O, según respuesta clínica y analítica, hasta un máximo de 15 cmH₂O.

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:

1. 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 PaCO₂ o descenso entre 30-50 puntos de la ratio PaO₂/FiO₂ de su nivel basal al inicio de la terapia).
2. Deterioro hemodinámico pese a una adecuada fluidoterapia y dosis bajas de agentes vasopresores.
3. Aparición de arritmias ventriculares malignas no controladas.
4. Imposibilidad para manejar las secreciones bronquiales de forma adecuada.
5. Necesidad de cirugía urgente que precisara intubación endotraqueal
6. Intolerancia a la terapia ventilatoria pese a dosis intermitentes de sedantes a baja dosis
7. 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 las situación clínica del paciente, se utilizaban criterios estándar para iniciar la desconexión de la VM, definidos por la presencia de todos los siguientes:

- Evidencia clínica de resolución o mejoría de la enfermedad subyacente.
- Corrección de la hipoxemia arterial: $PaO_2 > 60$ mmHg con $FiO_2 \leq 40\%$ y presión positiva espiratoria final (PEEP) ≤ 5 cmH₂O.
- 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 O₂ por pulsioximetría $< 90\%$ con $FIO_2 \geq 0,4$.
- Frecuencia cardíaca > 140 ó < 50 latidos por minuto.
- Presión arterial sistólica > 200 ó < 70 mmHg.
- Disminución del nivel de conciencia, agitación o diaforesis.
- Signos clínicos sugestivos de fatiga muscular respiratoria y/o aumento del trabajo respiratorio, como el uso de músculos respiratorios accesorios, movimiento paradójico del abdomen o retracción de los espacios intercostales.

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

cuando un paciente presentaba tres fracasos consecutivos de la prueba en T, se procedía a la extubación facilitada mediante aplicación de VNI.

III.5. TRATAMIENTO COADYUVANTE

Además del apoyo ventilatorio, todos los pacientes recibieron tratamiento antibiótico empírico, según los protocolos locales. En aquellos casos en los que se identificó el germen responsable del cuadro respiratorio, se cambió la estrategia antibiótica según los resultados del antibiograma, en caso de que fuera necesario.

Asimismo, todos los pacientes recibieron 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.

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

Aquellos pacientes afectados de EPOC, u otra patología respiratoria crónica, recibieron broncodilatadores nebulizados y corticoides sistémicos.

En el caso de inestabilidad hemodinámica, inicialmente se administraba fluidoterapia intravenosa con cristaloides y en caso de persistencia, se iniciaba apoyo vasoactivo con noradrenalina en perfusión.

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 en un paciente fue definido como la evitación de la intubación endotraqueal 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 relacionado 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, 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 FiO₂).

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 ⁽⁴⁴³⁾, SAPS II ⁽⁴⁴⁴⁾ e índice SOFA ⁽⁴⁴⁵⁻⁴⁴⁷⁾. 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 10).

Tabla 10. Índice SOFA

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

(El cálculo del valor del componente respiratorio se realiza preferentemente mediante la PaO₂/FiO₂, utilizándose la relación SpO₂/FiO₂ 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 al ingreso, si no habían sido extraídos previamente: hemocultivos, urocultivo y antígenos urinarios. Asimismo, se hicieron extracciones analíticas a diario o cuando la situación clínica del paciente lo requería, 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, 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, discomfort/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.
- **Tipo de IRA:** Variable categórica dicotómica. Según la etiología del fallo respiratorio y atendiendo a los antecedentes del paciente, se definen dos tipos de IRA: IRA “de novo” e IRCA. La IRA “de novo” se define cuando el episodio agudo de fracaso respiratorio se produce en un paciente previamente sin insuficiencia respiratoria, e IRCA cuando el episodio agudo se produce en un paciente con insuficiencia respiratoria crónica.
- **Edad:** Variable cuantitativa continua. Definida como la edad, medida en años, de los pacientes ingresados en UCI.
- **Género:** Variable categórica dicotómica definida por la condición masculina o femenina del paciente ingresado en UCI.
- **APACHE II:** Variable cuantitativa discreta. Definido por el valor obtenido al calcular, mediante este sistema, el grado de severidad del paciente durante las primeras 24 horas de estancia en UCI.
- **SAPS II:** Variable cuantitativa discreta. Definido por el valor obtenido al calcular, mediante este índice, el grado de severidad del paciente durante las primeras 24 horas de estancia en UCI.
- **Diabetes Mellitus.** Variable categórica dicotómica. Definida por la presencia o no de diagnóstico previo de diabetes mellitus en los pacientes incluidos en el estudio.
- **Inmunosupresión:** Variable categórica dicotómica definida por la existencia o no de cualquier causa que produzca una disminución de las defensas orgánicas ante la infección, previa al ingreso en UCI: tratamiento con inmunosupresores, radioterapia, esteroides durante un largo periodo de tiempo o a dosis elevadas, o una enfermedad suficientemente avanzada como para suprimir las defensas (enfermedad hematológica maligna o cáncer de órgano sólido diseminado) no ligado al síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida.

- **EPOC:** Variable categórica dicotómica. Definida como la presencia o no de enfermedad pulmonar obstructiva crónica según la definición de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica ⁽⁴⁴⁸⁾.
- **Fumador:** Variable categórica dicotómica definida por la presencia o no, al ingreso, de consumo activo de tabaco.
- **Exfumador:** Variable categórica dicotómica definida por la de la suspensión del hábito tabáquico durante, como mínimo, los 12 meses previos al ingreso.
- **SIDA:** Variable categórica dicotómica definida por la presencia o no de diagnóstico previo de síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida.
- **Cáncer:** Variable categórica definida por la presencia de proceso neofornativo “no curado” como cáncer de órgano sólido diseminado, linfoma, leucemia y mieloma múltiple.
- **Shock al ingreso:** Variable categórica dicotómica. Se define como la presencia o no, de hipotensión e hipoperfusión tisular, con necesidad de fármacos vasoactivos.
- **Procedencia:** Variable categórica dicotómica definida por las diferentes ubicaciones desde las cuales los pacientes ingresaron en UCI como:
 - Urgencias
 - Planta de hospitalización
- **Días ingreso previo:** Variable cuantitativa continua definida como los días que el paciente estaba ingresado previamente en el hospital antes de su ingreso en UCI.
- **Tipo de respirador empleado:** Variable categórica dicotómica definida por el tipo de respirador de VNI utilizado
 - Ventilador ST-D™
 - Ventilador VISION™
 - Ventilador Carina™
- **Modo ventilatorio:** Variable categórica dicotómica definida como el modo ventilatorio utilizado durante la VNI:
 - CPAP
 - BiPAP

- **IPAP:** Variable cuantitativa continua. Se define como la presión positiva durante la inspiración medida en mmHg bajo VNI. En el estudio se determinan dos niveles de IPAP:
 - IPAP al inicio: Nivel de IPAP durante la primera hora de VNI
 - IPAP máxima: Nivel de IPAP más elevado durante la VNI
- **EPAP:** Variable cuantitativa continua. Definida como la presión positiva, medida en mmHg, programada al final de la espiración bajo VNI. En el estudio se determinan dos niveles de EPAP:
 - EPAP al inicio: Nivel de EPAP durante la primera hora de VNI
 - EPAP máxima: Nivel más elevado de EPAP durante la VNI
- **FiO₂:** Variable cuantitativa continua. Se define como la fracción inspirada de oxígeno medida en tanto por ciento. En el estudio se determinan dos niveles de FiO₂:
 - FiO₂ al inicio: Nivel de FiO₂ durante la primera hora de VNI
 - FiO₂ máxima: Nivel más elevado de FiO₂ 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:** Variable cuantitativa discreta definida por la puntuación obtenida para valoración del nivel de conciencia.
- **Presión arterial media:** Variable cuantitativa continua definida como el valor de la presión arterial media. La medición se realiza en dos momentos del estudio:
 - Al inicio de la VNI
 - A la hora de iniciada la VNI
- **Frecuencia cardiaca:** Variable cuantitativa discreta definida como el número de latidos cardiacos por minuto. La medición se realiza en dos momentos del estudio:
 - Al inicio de la VNI
 - A la hora de iniciada la VNI
- **Frecuencia respiratoria:** Variable cuantitativa discreta definida por el número de respiraciones por minuto. La medición se realiza en dos momentos del estudio:
 - Al inicio de la VNI

- A la hora de iniciada la VNI
- **Variación de frecuencia respiratoria:** Diferencia entre la frecuencia respiratoria basal y a la hora de 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
- **PaCO₂:** 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
- **PaO₂/FiO₂:** 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
- **Variación de PaO₂/FiO₂:** Diferencia entre la PaO₂/FiO₂ a la hora de iniciada la VNI y la basal.
- **Bicarbonato sérico:** Variable cuantitativa continua. Definida por el nivel de bicarbonato en suero. La medición se realiza en dos momentos del estudio:
 - Al inicio de la VNI
 - A la hora de iniciada la VNI
- **Complicaciones:** Variable categórica dicotómica definida por la aparición o no de complicaciones derivadas del empleo de VNI. Las posibles complicaciones asociadas a VNI se clasifican como variables categóricas dicotómicas:
 - **Lesión cutánea nasofrontal:** aparición de lesión en área facial en las zonas de presión de la mascarilla. Medición objetiva mediante visión directa.
 - **Irritación ocular:** enrojecimiento y/o prurito conjuntival. Medición subjetiva por el paciente y objetiva mediante visión directa.

-
- **Distensión gástrica:** aumento del aire en el estómago. Medición subjetiva y objetiva (medición perímetro abdominal a nivel de 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:** sensación de malestar que dificulta la ventilación debida a la mascarilla o al flujo de gas del ventilador. Medición subjetiva.
 - **Intolerancia total:** decisión de interrumpir la terapia ventilatoria no invasiva debido a incapacidad por parte del paciente para prestar una adecuada colaboración o el rechazo de la mascarilla. Medición objetiva.
 - **Neumotórax:** aparición de aire en cavidad pleural. Medición objetiva mediante visión directa (radiografía simple de tórax).
 - **Infección pulmonar:** aparición de un infiltrado pulmonar persistente, que no se modifica con la fisioterapia respiratoria, acompañado de síndrome infeccioso por el que se prescribe antibioterapia. Medición objetiva (anamnesis, exploración clínica y pruebas complementarias).
 - **Otras:** se recogen otras complicaciones muy esporádicas que puedan presentarse.
 - **Necesidad de intubación endotraqueal:** Variable categórica definida por la necesidad de intubación en un paciente con fracaso de la VNI.
 - **Motivo de la intubación:** Variable categórica definida por el desencadenante de la necesidad de intubación:
 - Persistencia o empeoramiento de la IRA.

- Shock.
 - Coma estructural.
 - Parada Cardio-Respiratoria.
 - Necesidad de cirugía bajo anestesia general.
 - Imposibilidad de manejo de secreciones respiratorias abundantes.
 - Otros motivos.
- **Momento de la intubación:** Variable cuantitativa continua definida por los días transcurridos entre el inicio de VNI y el momento de la intubación.
 - **Duración de ventilación invasiva:** Variable cuantitativa continua. Definida por los días durante los cuales los pacientes precisaron ventilación invasiva.
 - **Índice SOFA:** Variable cuantitativa discreta. Definida por el valor obtenido como sumatorio de la afectación de los diferentes sistemas orgánicos incluidos en este índice de fracaso multiorgánico. El índice SOFA analizado ha sido el máximo desarrollado durante su estancia en UCI en dos momentos diferenciados:
 - máximo nivel de SOFA durante VNI
 - máximo nivel de SOFA durante la estancia en UCI
 - **Afectación cardiovascular:** Variable categórica definida en el contexto del índice SOFA. Para cada paciente se registró la peor puntuación obtenida para el sistema cardiovascular durante su estancia en UCI. Se ha registrado el nivel de afectación orgánica tanto durante el periodo de VNI como durante la estancia en UCI.
 - **Afectación hematológica:** Variable categórica definida en el contexto del índice SOFA. Para cada paciente se registró la peor puntuación obtenida para los parámetros hematológicos durante su estancia en UCI. Se ha registrado el nivel de afectación orgánica tanto durante el periodo de VNI como durante la estancia en UCI.
 - **Afectación hepática:** Variable categórica definida en el contexto del índice SOFA. Para cada paciente se registró la peor puntuación obtenida para la función hepática durante su estancia en UCI. Se ha registrado el nivel de afectación orgánica tanto durante el periodo de VNI como durante la estancia en UCI.
 - **Afectación neurológica:** Variable categórica definida en el contexto del índice SOFA. En cada paciente se registró el peor índice neurológico calculado durante su estancia en

UCI. Se ha registrado el nivel de afectación orgánica tanto durante el periodo de VNI como durante la estancia en UCI.

- **Afectación renal:** Variable categórica definida en el contexto del índice SOFA. Para cada paciente se tuvo en consideración el peor índice de función renal obtenido durante su estancia en UCI. Se ha registrado el nivel de afectación orgánica tanto durante el periodo de VNI como durante la estancia en UCI.
- **Afectación respiratoria:** Variable categórica definida como la afectación respiratoria calculada mediante el índice SOFA. En cada paciente se constató el peor índice respiratorio obtenido durante su estancia en UCI. Se ha registrado el nivel de afectación orgánica tanto durante el periodo de VNI como durante la estancia en UCI.
- **Orden de no intubación:** Variable categórica definida por la presencia de orden de no intubación dada a un paciente en el curso del ingreso en la UCI.
- **Motivo de la orden de no intubación:** Variable categórica definida por la presencia de algunas de las siguientes entidades patológicas:
 - Enfermedad maligna hematológica. Síndrome mielodisplásico, leucemia, linfoma o mieloma múltiple
 - Cáncer de órgano sólido diseminado
 - SIDA en fase terminal
 - Insuficiencia cardíaca congestiva en fase terminal
 - Enfermedad respiratoria crónica en fase terminal
 - Enfermedad neurológica crónica discapacitante
 - Discapacidad muscular crónica
 - Cirrosis avanzada
 - Múltiples patologías crónicas discapacitantes
- **Retraso en la intubación:** Variable cuantitativa continua. Definida como el número de horas transcurridas entre el inicio de la VNI y la intubación, en los pacientes con fracaso del soporte ventilatorio y sin ONI.
- **Estancia UCI:** Variable cuantitativa continua. Definida como el número de días que el paciente permaneció ingresado en UCI.
- **Estancia hospitalaria:** Variable cuantitativa continua. Definida como el número de días que el paciente permaneció ingresado en el hospital.

- **Múltiple necesidad de VNI:** Variable cualitativa. Definida como la nueva necesidad de VNI tras resolverse o mejorarse el episodio que motiva la aplicación de VNI. Puede producirse por la misma causa inicial del fallo respiratorio o una complicación.
- **Reingreso:** Variable categórica. Definida como la necesidad de un nuevo ingreso, debido a insuficiencia respiratoria, en la UCI tras ser dado de alta a planta y antes del alta hospitalaria.
- **Fracaso tardío:** Variable categórica. Definida como la aparición de nuevo episodio de insuficiencia respiratoria en un paciente tras mantenerse 48 horas asintomático.
- **Evolución en UCI:** Variable categórica dicotómica. Definida por el estado al alta de UCI:
 - Vivo
 - Muerto
- **Mortalidad hospitalaria:** Variable categórica dicotómica. Definida por el estado al alta del hospital:
 - Vivo
 - Muerto
- **Tratamiento antibiótico previo:** Variable categórica dicotómica, definida por la administración de tratamiento antibiótico en las 48 horas previas a su ingreso en UCI ya sea en domicilio o en planta de hospitalización.
- **Germen responsable:** Variable categórica dicotómica, definida por el aislamiento en medio de cultivo habitual o detección en muestra orgánica del germen responsable del cuadro clínico.
- **Tipo de germen:** Variable cualitativa nominal, definida por el tipo de germen aislado o detectado en muestras orgánicas y responsable del cuadro clínico.
- **Tratamiento antibiótico correcto:** Variable categórica dicotómica, definida por la administración de tratamiento antibiótico empírico o dirigido al cual el germen causante sea sensible.
- **Derrame pleural:** Variable categórica dicotómica. Definida como la presencia o no de derrame pleural según la definición de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica ⁽⁴⁴⁸⁾.

- **Empiema:** Variable categórica dicotómica. Definida como la presencia o no de derrame pleural complicado, de carácter infeccioso, según la definición de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica ⁽⁴⁴⁸⁾.
- **CURB 65:** Variable cuantitativa discreta. Definida por el valor obtenido como sumatorio de variables sociodemográficas, clínicas y analíticas.
- **Afectación pulmonar:** Variable cualitativa dicotómica. Definida como la afectación de uno o de los dos pulmones
- **Afectación lobular:** Variable cualitativa dicotómica. Definida como la afectación de uno o varios lóbulos.
- **Incremento del infiltrado pulmonar.** Variable cualitativa dicotómica. Definida como el incremento del infiltrado radiológico en al menos un lóbulo más pulmonar en la radiología de tórax simple realizada a las 24-48 horas del inicio de la terapia ventilatoria.

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 frecuencias absolutas y relativas.

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 utilizada para identificar variables con distribución normal. En ese caso, 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 SPSS versión 22.0 para windows (SPSS, Chicago, IL).

IV. RESULTADOS

IV.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS

IV.1.1. PACIENTES ESTUDIADOS

Durante el periodo de estudio han sido ingresados en la UCI 18.283 pacientes, la relación entre los pacientes y la situación respiratoria durante la estancia en UCI viene representada en la figura 5. Del total de ingresos, 7.588 (41,5%) no presentaban hipoxia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ mayor de 400 o $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ mayor de 301) (grado 0 de la clasificación SOFA), 3.913 (21,4%) presentaban una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ entre 300 y 400 o $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ entre 221 y 330 (grado 1 de la clasificación SOFA), 3.145 (17,2%) la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ era entre 200 y 300 o $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ entre 142 y 220 (grado 2 de la clasificación SOFA), 2.705 (14,8%) tenían una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ entre 100 y 200 o $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ entre 67 y 141 (grado 3 de la clasificación SOFA) y, finalmente, 932 (5,1%) una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor de 100 o $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ menor de 67 (grado 4 de la clasificación SOFA).

De los 6.782 con insuficiencia respiratoria aguda (grado 2 a 4 de la clasificación SOFA) que inicialmente recibieron tratamiento con oxigenoterapia simple, fueron ventilados de forma invasiva 3.283 (47,4% de los que presentaban $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$), 3.101 (45,7%) recibieron ventilación no invasiva y 398 pacientes (5,9%) pudieron ser manejados únicamente con oxigenoterapia, incluido oxígeno a alto flujo con humidificación activa, sin precisar soporte ventilatorio.

Durante la evolución en UCI, 1219 (17,9%) pacientes recibieron ambas modalidades ventilatorias, de ellos 688 recibieron VMI tras fracaso de la VNI y 531 recibieron VNI post-extubación tras recibir inicialmente ventilación invasiva. Por tanto, 3.632 pacientes ingresados en UCI recibieron VNI (53,5% de los que presentaban insuficiencia respiratoria aguda grado 2 a 4 de la clasificación SOFA y 19,9% del total de ingresos en UCI).

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

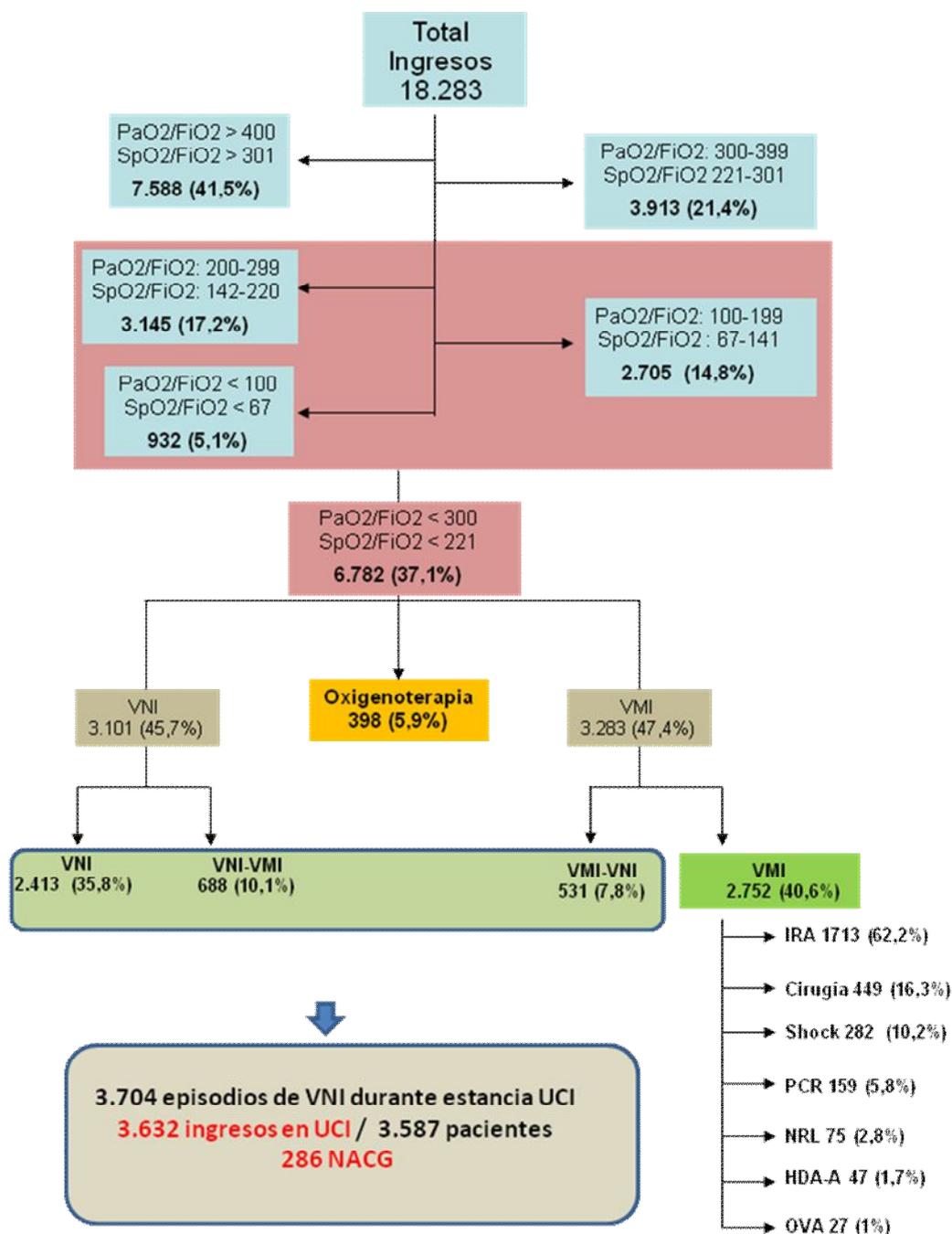


Figura 5. Distribución de los pacientes según la función respiratoria. (PaO₂: presión arterial de oxígeno; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; SpO₂: Saturación arterial de oxígeno medida por pulsioximetría, VNI: ventilación no invasiva; VMI: Ventilación mecánica invasiva; VNI-VMI: Ventilación no invasiva inicial y posterior ventilación invasiva por fracaso; VMI-VNI: ventilación mecánica invasiva inicial y posterior VNI en la post-extubación; NACG: Neumonía Aguda Comunitaria Grave; IRA: Insuficiencia respiratoria aguda; NRL: Neurológicos; PCR: parada cardíaca; HDA-A: hemorragia digestiva alta activa; OVA: Obstrucción vía aérea).

IV.1.2. FECHA DE INGRESO

La distribución de los pacientes estudiados según el momento, año y mes, de ingreso viene representada en la tabla 11. El porcentaje más elevado de pacientes ingresados fue durante el año 2009, con un 11,2% del total. En relación con los meses del año, el mayor porcentaje de pacientes ingresados se produjo durante los meses de temperaturas más bajas, enero (16,4%) y febrero (10,1%), mientras que en verano, julio (6,6%) y agosto (3,1%) los ingresos disminuyeron.

Tabla 11. Distribución de los pacientes según el año y mes de estudio

Año Ingreso			Mes ingreso		
	n	%		n	%
1997	10	3,5	Enero	47	16,4
1998	12	4,2	Febrero	29	10,1
1999	12	4,2	Marzo	24	8,4
2000	13	4,5	Abril	26	9,1
2001	21	7,3	Mayo	34	11,9
2002	8	2,8	Junio	20	7,0
2003	22	7,7	Julio	19	6,6
2004	11	3,8	Agosto	9	3,1
2005	19	6,6	Septiembre	25	8,7
2006	15	5,2	Octubre	14	4,9
2007	13	4,5	Noviembre	13	4,5
2008	28	9,8	Diciembre	26	9,1
2009	32	11,2			
2010	29	10,1			
2011	14	4,9			
2012	27	9,4			

IV.1.3. CARACTERÍSTICAS DE LA NACG

El valor de la escala CURB 65 de predicción de mortalidad muestra una mediana de 2 puntos, siendo el primer y tercer cuartil de 2 y 3, respectivamente.

El diagnóstico etiológico fue establecido en 109 pacientes (38,2%), mediante el aislamiento o detección de germen responsable del cuadro de infección respiratoria. Entre los microorganismos detectados, el más frecuente fue el *Streptococcus pneumoniae* (18,2%), seguido de *Legionella pneumophila* (4,5%), *Virus H1N1* (3,8%), *Haemophilus influenzae* (2,4%), *Virus de la varicela* (2,4%) y *Klebsiella pneumoniae* (1,7%). El resto de gérmenes detectados, se representan en la tabla 12.

Tabla 12. Distribución de los pacientes según el tipo de germen

Tipo de germen	n	%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	52	18,2
<i>Legionella pneumophila</i>	13	4,5
<i>Virus H1N1</i>	11	3,8
<i>Virus Varicela</i>	7	2,4
<i>Haemophilus influenzae</i>	7	2,4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	1,7
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	3	1,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	0,7
<i>Actinomyces israelii</i>	2	0,7
<i>Streptococcus spp</i>	2	0,7
<i>Streptococcus grupo "viridans"</i>	2	0,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0,3
<i>Escherichia coli</i>	1	0,3
<i>Nocardia</i>	1	0,3

De los 286 pacientes estudiados, 171 (59,8%) habían recibido antibióticos previos al ingreso. Ciento tres pacientes (94,5%) recibieron tratamiento empírico correcto y en 6 pacientes (5,5%) hubo que cambiar la estrategia antibiótica tras recibir los resultados del antibiograma.

En cuanto al grado de afectación pulmonar, en la mayoría, 197 pacientes, la afectación fue unilateral (68,9%), mientras que en 89 (31,1%), la afectación fue bilateral. Ciento cuarenta pacientes (49%) presentaron afectación unilobular y 146 (51%), afectación de varios lóbulos.

En el control radiológico a las 48 horas, 113 pacientes (39,5%) presentaron aumento de la afectación pulmonar y en 165 (57,7%) no empeoró la afectación radiológica.

Ciento veintitrés pacientes (43%) presentaron derrame pleural, de los cuáles 75 (26,2%) precisaron drenaje torácico. Ningún paciente presentó neumotórax iatrogénico como complicación de la punción pleural durante la VNI. Del total de pacientes con derrame pleural, en 19 casos las características del líquido mostraron analítica compatible con derrame complicado o empiema (6,6%).

IV.1.4. EDAD, GÉNERO Y NIVEL DE GRAVEDAD

La edad media de los pacientes estudiados era de $65,3 \pm 17,2$ años con un rango entre 12 y 80, mediana de 70 y primer y tercer cuartil 54 y 79 años, respectivamente.

Predominaba el género masculino con 188 hombres (65,7%) y 98 eran mujeres (34,3%). La edad media de ambos grupos fue similar, en las mujeres la edad media fue de $65,2 \pm 16,4$ años, frente a $65,5 \pm 18,7$ años en los hombres ($p = 0,892$).

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 $21,5 \pm 8$, con un rango entre 5 y 51 y una mediana de 21. El valor medio del índice SAPS II era de $44,5 \pm 15,2$, con un rango entre 19 y 101 y una mediana de 42.

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 87 pacientes (30,4%). El consumo de tabaco estaba presente en 87 (30,4%) y se definían como ex-fumador de más de 1 año, 96 pacientes (33,6%). Los pacientes con IRA “de novo” fueron los más frecuentes, 181 (63,3%), mientras que el antecedente de patología cardio-respiratoria que motivaba insuficiencia respiratoria crónica lo mostraron 106 pacientes (36,7%), de los

cuales 86 estaban diagnosticados de EPOC (30,1%) y el resto, 20 (6,7%), tenían otras patologías restrictivas u obstructivas respiratorias crónicas.

De los pacientes diagnosticados de EPOC, 75 pacientes (26,2%) eran bronquíticos crónicos y 11 pacientes (3,8%) eran enfisematosos. Catorce pacientes (4,9%) presentaron EPOC y SAHS. El tratamiento previo con oxígeno domiciliario se objetivó en 33 pacientes (11,5%) y el uso de VNI domiciliaria en 4 pacientes (1,4%).

Entre los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica, 52 (18,2%) presentaron disnea de mínimos esfuerzos, 39 (13,6%) disnea de moderados esfuerzos, 10 (3,5%) disnea de grandes esfuerzos y 5 (1,7%) disnea de reposo.

Dos pacientes (0,7%) estaban diagnosticados de alguna forma de cáncer no curado, siendo de órgano sólido diseminado, aunque se consideraban con un buen estado inmunológico. El estado de inmunosupresión, debido a ingesta de corticoides, lo presentaron 4 pacientes (1,4%), sin diagnosticarse ningún caso de SIDA.

En el momento de recibir VNI, 84 pacientes (29,4%) estaban en situación de shock.

La orden de no intubación fue establecida en 48 pacientes (16,8%). El motivo para ello se muestra en la tabla 13.

Tabla 13. Motivo para la aplicación de Orden de No Intubación

Motivo de ONI	n	%
Enfermedad neurológica crónica	19	6,6
Insuficiencia respiratoria crónica	18	6,3
Cirrosis	3	1,0
Edad avanzada/rechazo	3	1,0
Cáncer diseminado	2	0,7
Miopatía	2	0,7
Insuficiencia cardíaca congestiva	1	0,3

(ONI: orden de no intubación, SIDA: síndrome de la inmunodeficiencia adquirida)

Hubo 79 pacientes (27,6%) que presentaron algún ingreso previo en UCI y 46 pacientes (16,2%) que habían presentado al menos un ingreso hospitalario en el último año. Dieciocho pacientes (6,3%) habían precisado soporte ventilatorio previo.

IV.1.6. PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES

La mayoría de los pacientes procedían del área de urgencias, 185 (64,7%) y el resto, 101 (35,3%) procedían de planta de hospitalización.

Desde el inicio de la disnea o empeoramiento de la disnea previa, hasta su ingreso en UCI, la media fue de $2 \pm 1,2$ días, rango entre 1 y 12, mediana de 2 y primer y tercer cuartil de 1 y 2 días, respectivamente.

De los pacientes ingresados en planta. la media de días previos a su admisión en UCI fueron $3,3 \pm 5,4$ días, rango entre 1 y 4 días, mediana de 2 y primer y tercer cuartil de 1 y 4 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 270 pacientes (94,4%), el modelo BiPAP ST-D en 15 (5,2%) y el ventilador Carina en 1 caso (0,3%).

Al inicio de la terapia ventilatoria, el modo ventilatorio utilizado fue BiPAP en 276 pacientes (96,5%) y en 10 (3,5%) se inició el apoyo ventilatorio mediante CPAP. Al finalizar el soporte ventilatorio, el modo utilizado era BiPAP en 280 pacientes (97,9%) y CPAP en 6 (2,1%).

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 14.

Tabla 14. Parámetros ventilatorios y duración de la VNI

	Media \pm DE	Rango	Mediana	Cuartil 1°, 3°
IPAP inicio	15,2 \pm 1,8	12-25	15	14,16
EPAP inicio	7,2 \pm 0,7	5-10	7	7,8
FiO ₂ inicio	68,7 \pm 18,9	40-100	60	50,80
IPAP máxima	17,5 \pm 2,7	12-25	18	15,20
EPAP máxima	8,4 \pm 1,4	5-15	8	7,9
FiO ₂ máxima	75,2 \pm 19,4	40-100	70	60,100
Días de VNI	2,6 \pm 2	1-10	2	1,3
Horas de VNI	39,3 \pm 31	1-225	34	18,55

(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, GASOMÉTRICOS Y NEUROLÓGICOS AL INICIO Y A LA HORA DE APLICACIÓN DE LA VNI

Los parámetros hemodinámicos (frecuencia cardiaca y presión arterial media), respiratorios (frecuencia respiratoria y los parámetros de la gasometría arterial) y neurológicos, tanto al inicio de la VNI como a la hora de aplicada son mostrados en la tabla 15.

Tabla 15. Parámetros hemodinámicos, respiratorios, gasométricos y neurológicos al inicio y a la hora de aplicar VNI

	Media ± DE	Rango	Mediana	P
TAm inicio	73,4 ± 19,5	32 130	70	<0,001
TAm 1 hora-VNI	70,3 ± 16,6	29 114	70	
FC inicio	105,2 ± 20,1	50 168	105	0,033
FC 1 hora-VNI	103,1 ± 18,7	40 165	100	
pH inicio	7,33 ± 0,12	6,95 7,55	7,36	0,074
pH 1 hora-VNI	7,34 ± 0,92	7,02 7,53	7,35	
PaCO ₂ inicio	50,6 ± 23,4	21 153	39	<0,001
PaCO ₂ 1 hora-VNI	48,1 ± 19,4	26 150	39	
FR inicio	34,8 ± 5,9	10 55	35	<0,001
FR 1 hora-VNI	31,6 ± 4,7	18 45	30	
CO ₃ H inicio	25,8 ± 9,2	12 21	24	0,140
CO ₃ H 1 hora-VNI	25,7 ± 6,7	9 48	24	
PaO ₂ /FiO ₂ inicio	134,3 ± 35,7	29 300	132	<0,001
PaO ₂ /FiO ₂ 1 hora-VNI	162,1 ± 40,5	65 350	165	
ECG inicio	14,1 ± 2,1	4 15	15	<0,001
ECG 1 hora-VNI	14,5 ± 1,4	8 15	15	

(DE: desviación estándar, rango y mediana. TAm: presión arterial media, FC: frecuencia cardiaca, FR: frecuencia respiratoria, ECG: Escala Coma Glasgow, VNI: ventilación no invasiva)

Las modificaciones, a la hora de iniciada la terapia ventilatoria, en los valores de todos los parámetros analizados se producen de forma significativa con la aplicación de VNI excepto en el nivel del pH arterial y bicarbonato sérico.

IV.1.9. COMPLICACIONES RELACIONADAS CON VNI

Las complicaciones relacionadas con la aplicación de la VNI fueron frecuentes. Ciento ocho pacientes (37,8%) presentaron al menos una complicación. Sesenta y siete pacientes (23,4%) presentaron una complicación, 25 (8,7%) presentaron dos, 8 (2,8%) presentaron tres, 5 (1,7%) presentaron cuatro y 3 pacientes (1%) presentaron cinco complicaciones.

Los tipos de complicación y los porcentajes de presentación de las mismas están representados en la tabla 16. Las más importantes por su frecuencia fueron el desarrollo de lesiones cutáneas en la zona de aplicación de la mascarilla que se objetivó en 88 pacientes (30,8%) y la irritación ocular en 36 (12,6%). Entre las más importantes destacan por su gravedad, la distensión gástrica en el 4,2%, vómitos en el 0,3% de los pacientes, con un caso de broncoaspiración (0,3%), dos pacientes presentaron tapón mucoso (0,7%), un caso (0,3%) de neumotórax y siete casos de infección pulmonar (2,4%). Ningún paciente presentó algún evento coronario agudo.

Veinticinco pacientes presentaron intolerancia a la VNI por claustrofobia (8,7%) y 6 pacientes presentaron intolerancia total a la VNI (2,1%). En 15 pacientes (5,2%) se administraron fármacos para intentar mejorar la adaptación a la VNI.

El número de complicaciones por paciente fue de $0,62 \pm 1$, con un rango entre 0 y 5, mediana de 0 y primer y tercer cuartil 0 y 1 complicación, respectivamente.

Tabla 16. Complicaciones relacionadas con la VNI

Complicaciones	n	%
Lesión nasofrontal	88	30,8
Irritación ocular	36	12,6
Distensión gástrica	12	4,2
Vómitos	1	0,3
Broncoaspiración	1	0,3
Tapón mucoso	2	0,7
Claustrofobia	25	8,7
Intolerancia total	6	2,1
Neumotórax	1	0,3
Infección pulmonar	7	2,4

IV.1.10. EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES

IV.1.10.1. ÉXITO DE LA VNI Y NECESIDAD DE INTUBACIÓN ENDOTRAQUEAL

El éxito de la VNI se consiguió en 166 pacientes (58%) y fracasó en 120 (42%). De estos últimos, 99 casos fueron intubados (34,6%), entre los cuáles, la persistencia o empeoramiento de la insuficiencia respiratoria aguda fue la causa más frecuente de intubación, siendo el motivo fundamental en 81 pacientes (28,3%) seguida de shock refractario a tratamiento en 17 pacientes (5,9%). Finalmente, un paciente presentó parada cardiaca durante la VNI (0,3%).

La duración media de la ventilación mecánica invasiva fue de $11,7 \pm 11,9$ días, con un rango entre 0 y 88, mediana de 8 días y primer y tercer cuartil de 4 y 15 días, respectivamente.

El promedio de días entre inicio de VNI e intubación fue de $2 \pm 1,9$ días, rango entre 1 y 10, mediana de 1 día y primer y tercer cuartil de 1 y 2 días, respectivamente.

IV.1.10.2. DESARROLLO Y EVOLUCIÓN DEL SÍNDROME DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA MÚLTIPLE

El síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM), evaluado mediante el índice SOFA, fue frecuente en nuestra muestra, siendo 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 8 ± 4 con un rango entre 3 y 22, mediana de 6 y primer y tercer cuartil de 4 y 10 puntos, respectivamente. Durante el periodo de VNI, el índice SOFA fue de 7 ± 4 , con un rango entre 3 y 20, mediana de 6 y primer y tercer cuartil de 4 y 9 puntos, respectivamente.

El número de órganos afectados, durante toda la estancia como durante el periodo con VNI así como la gradación de la afectación vienen representados en la tabla 17.

Tabla 17. Número de órganos y gradación de SDOM durante la evolución

	Periodo VNI		Toda la estancia	
	n	%	n	%
Nº Órganos				
1	78	27,3	68	23,8
2	74	25,9	71	24,8
3	64	22,4	60	21,0
4	39	13,6	43	15,0
5	23	8,0	29	10,1
6	8	2,8	15	5,2
Respiratorio				
2	2	0,7	2	0,7
3	194	67,8	167	58,4
4	90	31,5	117	40,9
Hemodinámico				
0	137	47,9	122	42,7
1	43	15,0	32	11,2
2	23	8,0	14	4,9
3	12	4,2	12	4,2
4	71	24,8	106	37,1
Renal				
0	172	60,1	162	56,6
1	53	18,5	48	16,8
2	33	11,5	25	8,7
3	14	4,9	23	8,0
4	14	4,9	28	9,8
Hepático				
0	266	93,0	251	87,8
1	12	4,2	13	4,5
2	5	1,7	18	6,3
3	3	1,0	4	1,4
Hematológico				
0	198	69,2	185	64,7
1	46	16,1	48	16,8
2	31	10,8	35	12,2
3	9	3,1	15	5,2
4	2	0,7	3	1,0
Neurológico				
0	201	70,3	195	68,2
1	34	11,9	31	10,8
2	19	6,6	20	7,0
3	17	5,9	16	5,6
4	15	5,2	24	8,4

(% sobre columnas , VNI: ventilación no invasiva)

IV.1.10.3. NECESIDAD DE MÚLTIPLES EPISODIOS DE VNI, REINGRESO EN UCI Y FRACASO RESPIRATORIO TARDÍO

De los episodios de VNI analizados, 17 pacientes (5,9%) recibieron VNI en varias ocasiones antes del alta hospitalaria. De ellos, en 13 casos (4,5%) fue por IRA post-extubación en paciente en los que previamente había fracasado la VNI. Otras causas han sido, en dos casos una exacerbación de la EPOC (0,7%) una vez el paciente había curado la neumonía, un caso de insuficiencia cardiaca en paciente con cardiopatía y un caso de IRA hipoxémica debido a atelectasia pulmonar.

De los pacientes dados de alta vivos a planta, 13 recibieron VNI nocturna en el marco de insuficiencia respiratoria crónica. La duración de la VNI en planta fue de $3,8 \pm 1,4$ días, con mediana de 4 y primer y tercer cuartil de 2,5 y 5 días, respectivamente. En cuanto a las horas de VNI en planta, fueron $32,9 \pm 14,2$, con mediana de 35 y primer y tercer cuartil de 22,5 y 38,5, respectivamente.

Los reingresos fueron 7 (2,4%), todos por fracaso respiratorio tardío.

IV.1.10.4. SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES

La evolución en la UCI muestra 225 pacientes dados de alta vivos (78,7%) y 61 fallecidos (21,3%). La duración de la estancia en UCI fue de $8,8 \pm 10$ días con un rango entre 0 y 106, mediana de 5 días y primer y tercer cuartil de 3 y 11 días, respectivamente.

Al alta hospitalaria, 208 pacientes fueron dados de alta vivos (72,7%) y 78 fallecidos (27,3%). La estancia hospitalaria fue de $18,6 \pm 15,8$ días con un rango entre 0 y 106, mediana de 15 días y primer y tercer cuartil de 10 y 23,2 días, respectivamente.

IV.2. ANÁLISIS DEL RESULTADO DE LA VNI EN LOS PACIENTES CON NACG

IV.2.1. PREDICTORES DE FRACASO DE LA VNI. ANÁLISIS UNIVARIANTE

IV.2.1.1. FECHA DE INGRESO

La relación entre la fecha de ingreso, mes y año y el éxito de la terapia ventilatoria en los pacientes con NACG vienen representadas en las tablas 18 y 19.

No existe una relación estadísticamente significativa entre el año de ingreso y el éxito de la VNI ($p = 0,120$), aunque si una amplia variabilidad. El porcentaje más elevado de éxito se produce en los años 2000 y 2004 (84,6% y 90,9%, respectivamente) y la más baja en el año 1998 (25%).

Tabla 18. Relación entre año de ingreso y el resultado de la VNI en pacientes con NACG

	Éxito (n:166)		Fracaso (n:120)		p
	n	%	n	%	
					0,120
1997	6	60	4	40	
1998	3	25	9	75	
1999	7	58,3	5	41,7	
2000	11	84,6	2	15,4	
2001	14	66,7	7	33,3	
2002	6	75	2	25	
2003	16	72,7	6	27,3	
2004	10	90,9	1	9,1	
2005	9	47,4	10	52,6	
2006	11	73,3	4	26,7	
2007	7	53,8	6	46,1	
2008	16	57,1	12	42,8	
2009	16	50	16	50	
2010	11	37,9	18	62,1	
2011	9	64,3	5	35,7	
2012	14	51,8	13	48,1	

(% sobre filas)

En relación con el mes de ingreso, existe una amplia variabilidad en el éxito de la VNI, pero tampoco muestra diferencias significativas. El mayor número de éxitos se encuentra durante los meses de marzo y abril (70,8% y 69,2%, respectivamente) y noviembre (69,2%) y los más bajos durante los meses de mayo (41,2%) y octubre (42,8%).

Tabla 19. Relación entre mes de ingreso y resultado de la VNI

	Éxito (n:166)		Fracaso (n:120)		p
	n	%	n	%	
					0,807
Enero	25	53,2	22	46,8	
Febrero	20	69	9	31,0	
Marzo	17	70,8	7	29,2	
Abril	18	69,2	8	30,8	
Mayo	14	41,2	20	58,8	
Junio	11	55	9	45	
Julio	11	57,9	8	42,1	
Agosto	4	44,4	5	55,5	
Septiembre	15	60	10	40	
Octubre	6	42,8	8	57,1	
Noviembre	9	69,2	4	30,8	
Diciembre	16	61,5	10	38,5	

(% sobre filas)

IV.2.1.2. GÉNERO, EDAD Y NIVEL DE GRAVEDAD

En los pacientes con NACG, el género masculino presentó un porcentaje de éxito de VNI que no difiere del femenino (60,1% y 54,1%, respectivamente, $p = 0,327$).

Al contrario, la edad se relaciona con el éxito o fracaso de la VNI. Así, los pacientes con éxito presentaron una edad media de $67,2 \pm 16,7$ años y los que fracasó la VNI, $62,7 \pm 17,6$ años ($p = 0,031$).

Los niveles de gravedad medidos tanto por APACHE II como SAPS II son significativamente más elevados en los pacientes que fracasa la VNI. El APACHE II es de $19 \pm 6,5$ en los que la VNI es exitosa y $25 \pm 8,7$ en los que fracasa ($p < 0,001$) y el nivel de SAPS II de $39,6 \pm 11,3$ y $51,4 \pm 17,1$, respectivamente ($p < 0,001$).

IV.2.1.3. CARACTERÍSTICAS DE LA NACG

En los pacientes en los que la VNI fue exitosa, el valor de la escala CURB 65 muestra una mediana de 2, con primer y tercer cuartil de 2 y 3, respectivamente. En los pacientes con fracaso de VNI, la mediana del CURB 65 fue de 3, con primer y tercer cuartil de 2 y 3, respectivamente ($p = 0,031$).

La presencia de derrame pleural se relacionó con el fracaso de la VNI. Los pacientes con VNI exitosa presentaron derrame pleural en 62 casos (37,3%) mientras que en los que fracasó la técnica ventilatoria ocurrió en 61 ocasiones (50,8%) [$p = 0,023$]. La realización de punción pleural no se relacionó con el éxito o fracaso. Los que recibieron punción pleural y presentaron éxito de la VNI fueron 42 pacientes (67,7%), mientras que los que la precisaron y fracasaron fueron 33 (54,1%) [$p = 0,121$]. De los pacientes con éxito, 8 (4,8%) presentaron empiema pleural, mientras que de los fracasos 11 (9,2%) [$p = 0,145$].

De los pacientes con diagnóstico microbiológico del cuadro pulmonar, un 57,8% (63 pacientes) presentaron éxito de la VNI, mientras que un 42,2% (46 pacientes) presentaron fracaso de la misma ($p = 0,948$). Respecto al aislamiento microbiológico (tabla 20), no existe una relación significativa entre el germen detectado y el éxito o fracaso de la VNI ($p = 0,184$). Así, por ejemplo, la neumonía por los siguientes gérmenes, *Streptococcus pneumoniae*, *virus H1N1*, *Legionella pneumophila*, *Escherichia coli* y *Haemophilus influenzae*, presentan mayor número de éxitos que fracasos. Mientras que en el caso de *virus varicela*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus spp.*, *Streptococcus grupo "viridans"* y *Nocardia*, el porcentaje de fracaso fue mayor. Los casos en los que se aislaron *Staphylococcus aureus* y *Actinomyces israelii*, presentaron similar porcentaje de éxito/fracaso.

Tabla 20. Relación entre diagnóstico microbiológico y resultado de la VNI

	Éxito (n:63)		Fracaso (n:46)		p
	n	%	n	%	
					0,184
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	33	63,5	19	36,5	
<i>Virus H1N1</i>	8	72,7	3	27,3	
<i>Legionella pneumophila</i>	8	61,5	5	38,5	
<i>Haemophilus influenzae</i>	6	85,7	1	14,3	
<i>Virus varicela</i>	3	42,9	4	57,1	
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	50	1	50	
<i>Actinomyces israelii</i>	1	50	1	50	
<i>Escherichia coli</i>	1	100	-	-	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	20	4	80	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1	33,3	2	66,7	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	1	100	
<i>Streptococcus spp.</i>	-	-	2	100	
<i>Streptococcus grupo "viridans"</i>	-	-	2	100	
<i>Nocardia</i>	-	-	1	100	

(% sobre filas)

De los pacientes en los que se alcanzó el éxito de la VNI, 102 pacientes (61,4%) habían recibido antibióticos previos a su ingreso en UCI, mientras que de los que fracasaron lo habían recibido 69 (57,5%) [$p = 0,502$]. De forma similar, tampoco difiere el número de pacientes con antibioticoterapia correcta entre los que presentan éxito o fracaso de la VNI, 61 (96,8%) y 42 (91,3%), respectivamente ($p = 0,239$).

La afectación radiológica se relacionó con el éxito o fracaso de la VNI. Los pacientes con éxito de VNI presentaron afectación unipulmonar en 140 casos (84,3%) y bilateral en 26 (15,7%), mientras que los que fracasaron en 57 (47,5%) y 63 (52,5%), respectivamente ($p < 0,001$). De igual forma, los pacientes con VNI exitosa presentaron

afectación unilobular en 103 casos (62%) y multilobular en 63 casos (38%), mientras que en los fracasos 37 (30,8%) y 83 (69,2%), respectivamente ($p < 0,001$). Finalmente en los pacientes en los que se realizó radiografía de tórax en las 48 horas tras el ingreso, el éxito de la técnica se logró en 27 pacientes (16,3%) en los que se evidenció incremento del infiltrado radiológico mientras que en los que fracasó se evidenció en 86 casos (76,8%) [$p < 0,001$].

IV.2.1.4. ANTECEDENTES Y COMORBILIDAD

Entre los antecedentes y comorbilidades analizadas, únicamente tres variables mostraron relación significativa con el resultado de la técnica ventilatoria, la presencia de diabetes, shock y patología respiratoria crónica (tabla 21). De los pacientes con éxito de la VNI, 61 (36,7%) presentaron diabetes al ingreso en UCI mientras que 26 (21,7%) de los fracasos la presentaban ($p = 0,006$). De igual forma, la presencia de shock en el momento de iniciar la VNI se relacionó con el resultado de la técnica. Así, 23 pacientes (13,9%) con éxito mostraron shock y 61 (50,8%) de los que fracasó ($p < 0,001$). La presencia de patología respiratoria crónica al inicio de la VNI también se relacionó con el fracaso (tabla 22). De los 120 pacientes en los que fracasó la VNI, 28 (23,3%) presentaron patología respiratoria crónica y 92 (76,7%) eran IRA “de novo” ($p < 0,001$). Los pacientes con EPOC también presentaron resultados estadísticamente significativos para éxito/fracaso de la técnica. Así, del total de éxitos, 60 pacientes (36,1%) presentaron EPOC y del total de fracasos, 26 pacientes (21,7%) presentaron dicha patología ($p = 0,008$). El resto de antecedentes o comorbilidades analizadas no se relacionaron con el éxito o fracaso de la técnica.

Tabla 21. Relación entre antecedentes y comorbilidades con el resultado de la VNI en pacientes con NACG

	Éxito (n:166)		Fracaso (n:120)		p
	n	%	n	%	
Inmunosupresión	1	0,6	3	2,5	0,313
Shock	23	13,9	61	50,8	<0,001
Diabetes	61	36,7	26	21,7	0,006
Cáncer	2	1,2	-	-	0,511
Tabaquismo	50	30,1	37	30,8	0,897
Exfumador	57	49,1	39	47,0	0,765
ONI	27	16,3	21	17,5	0,783

(% sobre columnas, ONI: Orden de no intubación)

Tabla 22. Relación entre tipo de IRA y resultado de la VNI en pacientes con NACG

	Éxito (n:166)		Fracaso (n:120)		p
	n	%	n	%	
Tipo de IRA					<0,001
IRC agudizada	77	73,3	28	26,7	
IRA “de novo”	89	49,2	92	50,8	

(% sobre filas, IRA: Insuficiencia respiratoria aguda)

La presencia de ONI no se relacionó con el resultado de la VNI. De los pacientes con éxito, 27 (16,3%) presentaron ONI y 21 (17,5%) de los que fracasó ($p = 0,783$). En el subgrupo de pacientes con ONI, en los que se objetivó mayor porcentaje de éxito fue en los que la limitación del esfuerzo terapéutico se había realizado por insuficiencia cardiaca congestiva (dos pacientes, 100%), discapacidad muscular (dos pacientes, 100%),

enfermedad neurológica grave (diez pacientes, 52,6%), enfermedad respiratoria crónica (doce pacientes, 66,7%) y cáncer (dos pacientes, 100%).

IV.2.1.5. PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES

La procedencia de los pacientes con NACG, antes de ingresar en la UCI, no se relacionó con el éxito de la terapia ventilatoria. Del total de éxitos de la VNI, 112 (67,5%) pacientes procedían de urgencias y 54 (32,5%) de planta de hospitalización, mientras que de los que fracasó, de urgencias procedían 73 (60,8%) y de planta de hospitalización 47 (39,2%) [$p = 0,247$].

Entre los que procedían de planta, la estancia previa tampoco se relaciona con el éxito o fracaso. La estancia previa en los pacientes con éxito de VNI fue de media $3,2 \pm 4,2$ días, mediana de 2 y primer y tercer cuartil de 1 y 4, respectivamente. En los pacientes en los que fracasó la técnica, la estancia previa fue $3,5 \pm 6,7$ días, mediana de 2 y primer y tercer cuartil de 1 y 3, respectivamente ($p = 0,784$).

IV.2.1.6. VENTILADORES, MODOS, PARÁMETROS VENTILATORIOS y DURACIÓN DE LA VNI

El tipo de ventilador se relacionó de forma significativa con el resultado de la VNI (tabla 23), así, los pacientes que recibieron ventilación mediante ventilador VISION con éxito fueron 161 (59,6%), los que recibieron BiPAP ST-D con éxito 4 (26,7%) y el único paciente que se trató con respirador Carina, el resultado fue satisfactorio ($p = 0,029$).

En cuanto a la modalidad ventilatoria, los pacientes ventilados en modo BiPAP con éxito fueron 159 pacientes (57,6%) y los ventilados con CPAP con éxito fueron 7 (70%) [$p = 0,528$]. En relación con el modo ventilatorio final, los pacientes ventilados en modo BiPAP con éxito fueron 161 (57,5%) y los ventilados en modo CPAP con éxito fueron 5 (83,3%) ($p = 0,406$).

Aunque los parámetros utilizados al inicio de la terapia ventilatoria fueron similares en los dos grupos de pacientes, sin embargo, los valores máximos tanto de IPAP, EPAP y FiO₂ fueron significativamente más elevados en los pacientes con fracaso de la VNI. De forma similar, la duración de la VNI, tanto en días como en horas, difirió entre los pacientes con éxito y fracaso de la VNI (tabla 23).

Tabla 23. Relación entre el tipo de ventilador, modalidad, parámetros ventilatorios y duración de la terapia ventilatoria con el resultado de la VNI en pacientes con NACG

	Éxito (n:166)		Fracaso (n:120)		p
	n	%	n	%	
Tipo Ventilador					0,029
VISION	161	59,6	109	40,4	
BiPAP ST-D	4	26,7	11	73,3	
Carina	1	100	-	-	
Modo inicial					0,528
CPAP	7	70	3	30	
BiPAP	159	57,6	117	42,4	
Modo final					0,406
CPAP	5	83,3	1	16,7	
BiPAP	161	57,5	119	42,5	
Parámetros					
IPAP inicio	15,1 ± 1,8		15,2 ± 1,7		0,873
EPAP inicio	7,2 ± 0,8		7,1 ± 0,6		0,175
FiO ₂ inicial	66,5 ± 18,5		71,8 ± 19		0,018
IPAP máxima	16,7 ± 2,6		18,5 ± 2,3		<0,001
EPAP máxima	8 ± 1,0		9,1 ± 1,5		<0,001
FiO ₂ máxima	69,0 ± 18,7		83,7 ± 16,9		<0,001
Duración VNI					
Días VNI	2,8 ± 1,8		2,4 ± 2,3		0,106
Horas VNI	42,1 ± 22,8		35,4 ± 39,5		0,096

(% 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)

La necesidad del soporte ventilatorio con VNI en varias ocasiones se relacionó de forma significativa con el éxito o fracaso de la técnica, de forma que del total de éxitos, tres pacientes (1,8%) precisaron soporte con VNI en varias ocasiones y del total de fracasos, 14 pacientes (11,7%) lo precisaron (p = 0,001).

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

Los pacientes con NACG en los que la técnica ventilatoria fue exitosa mostraron al inicio de la terapia, unos valores de los parámetros neurológicos y gasométricos, similares a los pacientes en los que fracasó la VNI, excepto en la frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, presión arterial media y bicarbonato (tabla 24). Sin embargo, a la hora de la terapia, claramente los valores en la escala de Glasgow, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial media y bicarbonato así como el índice de oxigenación fueron significativamente mejores en los pacientes con éxito en la VNI. Los parámetros hemodinámicos analizados mostraron diferencias a la hora de iniciada la VNI en la presión arterial media y en la frecuencia cardiaca.

La comparación de cada una de las variables, en el grupo de éxito de VNI, entre el inicio y la hora de terapia ventilatoria mostraron claramente diferencias significativas en todos los parámetros analizados. En el grupo con fracaso de VNI aunque se produce mejoría en la ECG, así como en la presión arterial media, la frecuencia respiratoria y en la ratio de oxigenación, esta mejoría es menor que en el grupo de éxito.

Tabla 24. Relación de parámetros neurológicos, hemodinámicos, respiratorios y el resultado de la VNI y entre el inicio y la hora de terapia ventilatoria

	Éxito (n:166)	Fracaso (n:120)	p
ECG ingreso	14,1 ± 2,1	14,0 ± 2,1	0,855
ECG 1 hora-VNI	14,7 ± 1 p<0,001	14,3 ± 1,7 p<0,033	0,017
FC ingreso	102,4 ± 20,2	109,1 ± 19,5	0,006
FC 1 hora-VNI	99,1 ± 16,8 p=0,008	108,6 ± 19,9 p=0,787	<0,001
TAm ingreso	78,4 ± 19,2	66,4 ± 17,9	<0,001
TAm 1 hora-VNI	74,8 ± 16,4 p<0,001	64,1 ± 14,9 p=0,018	<0,001
pH ingreso	7,34 ± 0,11	7,33 ± 0,12	0,798
pH 1 hora-VNI	7,35 ± 0,07 p=0,002	7,33 ± 0,11 p=0,350	0,074
PaCO ₂ ingreso	52,2 ± 24,3	48,4 ± 22,0	0,179
PaCO ₂ 1 hora-VNI	48,3 ± 18,2 p<0,001	47,9 ± 20,9 p=0,583	0,866
FR ingreso	34,1 ± 6,1	35,8 ± 5,6	0,014
FR 1 hora-VNI	29,8 ± 3,5 p<0,001	34,2 ± 5,0 p<0,001	<0,001
ΔFR	4,3 ± 5,6	1,6 ± 4,4	<0,001
CO ₃ H ingreso	26,8 ± 5,9	24,4 ± 12,3	0,025
CO ₃ H 1 hora-VNI	27,4 ± 7,0 p=0,036	23,3 ± 5,4 p=1,000	<0,001
PaO ₂ /FiO ₂ ingreso	140,1 ± 31,1	126,4 ± 40,1	0,001
PaO ₂ /FiO ₂ 1 hora-VNI	176,8 ± 33,7 p<0,001	141,8 ± 40,5 p=0,001	<0,001
Δ PaO ₂ /FiO ₂	37 ± 30	15 ± 34	<0,001

(ECG: escala de coma de Glasgow, VNI: ventilación no invasiva, TAm: presión arterial media, FC: frecuencia cardiaca, FR: frecuencia respiratoria, Δ: Diferencia entre valor basal y a la hora de iniciada la VNI)

La variación de la frecuencia respiratoria y de la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ muestra diferencias significativas en el grupo de éxito y fracaso de la terapia. Así, en los pacientes en los que la técnica fue exitosa, la variación de la frecuencia respiratoria fue de $4,3 \pm 5,6$ puntos, mediana de 5, primer y tercer cuartil de 3 y 7, respectivamente y en los de fracaso, la variación de dicha variable fue de $1,6 \pm 4,4$ puntos, mediana de 1, primer y tercer cuartil de 0 y 5, respectivamente ($p < 0,001$). En cuanto a la variación de la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, en los pacientes en los que la técnica fue exitosa, el valor fue de 37 ± 30 puntos, mediana de 39, primer y tercer cuartil de 21 y 54, respectivamente y en los que fracasó, la variación de dicha variable fue de 15 ± 34 puntos, mediana de 18, primer y tercer cuartil de -6 y 40, respectivamente ($p < 0,001$) [tabla 24].

IV.2.1.8. COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LA VNI

Las complicaciones relacionadas con la VNI fueron más frecuentes en los pacientes en los que fracasó la VNI, sin llegar a alcanzar significación estadística (tabla 25). De este modo, 59 (35,5%) de los pacientes con éxito de VNI las presentaron y 49 (40,8%) de los que fracasaron ($p = 0,362$). Aunque de forma cuantitativa, la media de complicaciones por paciente no difirió entre los pacientes con éxito y fracaso de la VNI (tabla 25), el número de pacientes con mayor número de complicaciones se relacionó con el fracaso (figura 6).

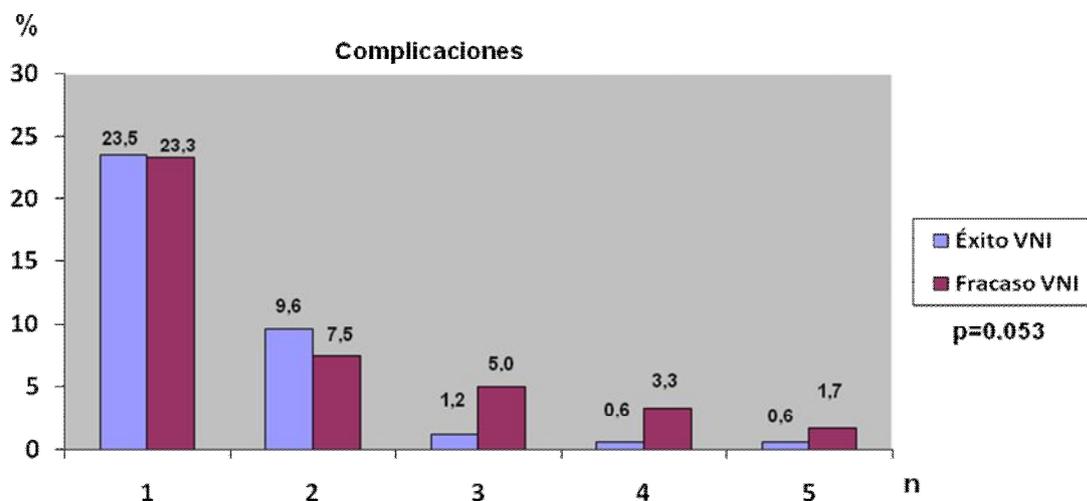
Cada una de las complicaciones de forma individualizada fue más frecuente en los pacientes con fracaso de la VNI, pero únicamente la distensión gástrica ($p = 0,018$) y la infección pulmonar ($p = 0,044$) mostraron diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes.

Tabla 25. Relación entre las complicaciones relacionadas con VNI y el resultado de la VNI en los pacientes con NACG

	Éxito (n:166)		Fracaso (n:120)		p
	n	%	n	%	
Pacientes con complicaciones	59	35,5	49	40,8	0,362
Lesión cutánea nasofrontal	51	30,7	37	30,8	0,984
Irritación ocular	19	11,4	17	14,2	0,494
Distensión gástrica	3	1,8	9	7,5	0,018
Vómitos	-	-	1	0,8	0,420
Broncoaspiración	-	-	1	0,8	0,420
Tapón mucoso	-	-	2	1,7	0,175
Claustrofobia	11	6,6	14	11,7	0,144
Intolerancia total	1	0,6	5	4,2	0,086
Neumotórax	1	0,6	-	-	1,000
Infección pulmonar	1	0,6	6	5,0	0,044
Número complicaciones	0,5 ± 0,7		0,7 ± 1,1		0,182

(% sobre columnas)

El uso de fármacos para la intolerancia no se relacionó con el éxito de la técnica. Del total de éxitos, 6 pacientes (54,5%) precisaron fármacos sedantes y 5 pacientes (45,4%) no los precisaron. Del total de fracasos, 9 pacientes (56,3%) precisaron dicha farmacoterapia y 7 pacientes (43,8%) no la precisaron ($p = 1,000$).



(%: porcentaje, n: número de complicaciones)

Figura 6. Relación entre el número de complicaciones relacionadas con la VNI y el resultado de la VNI en pacientes con NACG

IV.2.1.9. SÍNDROME DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA MÚLTIPLE

El síndrome de disfunción orgánica fue mayor en los pacientes en los que fracasó la VNI. El índice SOFA máximo desarrollado en UCI en los pacientes en los que fracasó fue de $9,0 \pm 4,1$ y $5,1 \pm 2,3$ en los que fue éxito ($p < 0,001$). La distribución de los pacientes en los grupos de comparación según el número de órganos afectados está representada en la tabla 26.

Tabla 26. Relación entre el síndrome disfunción orgánica múltiple y el resultado de la VNI en los pacientes con NACG

	Exito (n:166)		Fracaso (n:120)		p
	n	%	n	%	
Número órganos					<0,001
1	63	38,0	15	12,5	
2	52	31,3	22	18,3	
3	34	20,5	30	25,0	
4	13	7,8	26	21,7	
5	4	2,4	19	15,8	
6	-	-	8	6,7	
SOFA máximo durante VNI	5,1 ± 2,3		9,0 ± 4,1		<0,001

(% sobre columnas, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, VNI: ventilación no invasiva)

IV.2.2. PREDICTORES DE FRACASO DE LA VNI. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Los predictores de fracaso de la VNI en los pacientes con NACG están representados en la tabla 27. El aumento del infiltrado radiológico a las 24-48 horas fue un importante factor relacionado con el fracaso de la técnica. Al incrementarse, al menos, un lóbulo más el infiltrado radiológico, la posibilidad de fracaso se incrementaba en 13,099 veces. Otros factores relacionados con el fracaso de la técnica fueron la presencia de empiema (ante la presencia de empiema, la posibilidad de fracaso se incrementaba en 11,294 veces), el empeoramiento en la frecuencia respiratoria a la hora de iniciada la terapia, la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ al inicio de la VNI y la gravedad del síndrome de disfunción multiorgánica medido mediante el índice SOFA. El factor que se relacionó de forma positiva con el éxito de la técnica fue la mejoría en la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ a la hora de iniciada la VNI.

Tabla 27. Factores predictores de éxito de VNI en pacientes con NACG

Variable	Beta	OR	IC-95%		p
Aumento radiológico	2,572	13,099	4,802	35,731	<0,001
Empiema	2,424	11,294	2,117	60,263	0,004
FR 1 hora-VNI	0,184	1,202	1,088	1,328	0,001
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inicio VNI	0,019	1,019	1,003	1,035	0,035
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 1 hora-VNI	- 0,032	0,969	0,954	0,984	0,008
SOFA máximo VNI	0,470	1,600	1,355	1,891	<0,001
Test Homer y Lemeshow p=0,986, Área Bajo la Curva= 0,957					

(OR: odds ratio, IC-95%: intervalo de confianza al 95%, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, FR: frecuencia respiratoria, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: relación entre presión parcial de oxígeno y Fracción inspirada de oxígeno)

IV.2.3. ESTANCIA HOSPITALARIA Y MORTALIDAD DE LOS PACIENTES 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 $5,3 \pm 3,4$ días y $13,6 \pm 13,5$ días, respectivamente ($p < 0,001$).

Sin embargo, aunque la estancia hospitalaria fue también mayor en los pacientes con fracaso, $17,2 \pm 12,3$ frente a $20,6 \pm 19,6$ días, esta diferencia no alcanzó significación estadística ($p = 0,095$).

La evolución hospitalaria se relacionó claramente con el resultado de la técnica ventilatoria. De los pacientes con éxito en la VNI 13 (7,8%) fallecieron, mientras que de los que fracasó el soporte ventilatorio, 65 (54,2%) murieron en el hospital [$p < 0,001$].

IV.3. ANALISIS DE LA MORTALIDAD HOSPITALARIA EN PACIENTES CON NACG

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 28 y 29. No se objetivó una relación significativa entre el año de ingreso y la mortalidad hospitalaria ($p = 0,918$), aunque sí una amplia variabilidad. El porcentaje más elevado de mortalidad fue en los años 1997, 1998 y 2005 (50, 50 y 47,4%, respectivamente) y la más baja en los años 2003 (0%) y 2006 (6,7%).

Tabla 28. Relación entre año de ingreso y evolución hospitalaria de pacientes con NACG

	Vivos (n:208)		Fallecidos (n:78)		p
	n	%	n	%	
					0,918
1997	5	50	5	50	
1998	6	50	6	50	
1999	8	66,7	4	33,3	
2000	11	84,6	2	15,4	
2001	17	81	4	19	
2002	5	62,5	3	37,5	
2003	22	100	-	-	
2004	10	90,9	1	9,1	
2005	10	52,6	9	47,4	
2006	14	93,3	1	6,7	
2007	8	61,5	5	38,5	
2008	21	75	7	25	
2009	22	68,8	10	31,3	
2010	18	62,1	11	37,9	
2011	12	85,7	2	14,3	
2012	19	70,4	8	29,6	

(% sobre filas)

Aunque existe una amplia variabilidad en la supervivencia en relación con el mes de ingreso, tampoco se hallaron diferencias significativas ($p = 0,992$). La mayor mortalidad objetivada ocurrió durante el mes de agosto (55,6%) y la más bajas durante los meses de abril y julio (15,4 y 21,1%, respectivamente).

Tabla 29. Relación entre mes de ingreso y evolución hospitalaria de pacientes con NACG

	Vivos (n:208)		Fallecidos (n:78)		p
	n	%	n	%	
					0,992
Enero	33	70,2	14	29,8	
Febrero	21	72,4	8	27,6	
Marzo	17	70,8	7	29,2	
Abril	22	84,6	4	15,4	
Mayo	25	73,5	9	26,5	
Junio	14	70	6	30	
Julio	15	78,9	4	21,1	
Agosto	4	44,4	5	55,6	
Septiembre	18	72	7	28	
Octubre	10	71,4	4	28,6	
Noviembre	9	69,2	4	30,8	
Diciembre	20	76,9	6	23,1	

(% sobre filas)

IV.3.1.2. GÉNERO, EDAD y NIVEL DE GRAVEDAD

En los pacientes con NACG, el género no se relacionó con la mortalidad, 49 hombres (26,1%) y 29 mujeres (29,6%) fallecieron en el hospital ($p = 0,525$).

De forma diferente, la edad se relacionó con la evolución hospitalaria, en los pacientes dados de alta vivos la edad media fue de $62,7 \pm 17,8$ años y en los fallecidos de $72,4 \pm 13,3$ ($p < 0,001$).

Los niveles de gravedad medidos tanto por APACHE II como SAPS II fueron significativamente más elevados en los pacientes que finalmente morían en el hospital. El APACHE II fue de $19,5 \pm 6,9$ en los vivos y $27 \pm 8,4$ en los fallecidos ($p < 0,001$) y el nivel de SAPS II de $40,4 \pm 12,1$ y $55,8 \pm 16,9$, respectivamente ($p < 0,001$).

IV.3.1.3. CARACTERÍSTICAS DE LA NACG

En los pacientes que fueron dados de alta vivos del hospital, el valor medio de la escala CURB 65 fue de $2,4 \pm 0,9$. Sin embargo, en los pacientes que fallecieron, el valor medio del CURB 65 fue de $2,8 \pm 1,1$ ($p = 0,001$).

La presencia de derrame pleural no se relacionó con la evolución. Los pacientes con buena evolución presentaron derrame pleural en 84 casos (40,4%) mientras que los que fallecieron lo presentaron 39 (50%) [$p = 0,144$].

La realización de punción pleural tampoco se relacionó con la evolución de los pacientes. Los que recibieron punción pleural y presentaron buena evolución, fueron 53 pacientes (63,1%) mientras que la precisaron 22 (56,4%) de los que fallecieron ($p = 0,479$).

Fallecieron 4 (21,1%) de los 19 pacientes con empiema, mientras que 24 (27,7%) de los que no presentaron empiema [$p = 0,529$].

El diagnóstico microbiológico del cuadro pulmonar se relacionó con la evolución de los pacientes. Así, del total de pacientes en los que se diagnosticó el germen responsable de la infección pulmonar, un 82,6% (90 pacientes) presentaron buena evolución, mientras que un 17,4% (19 pacientes) fallecieron. De los pacientes sin hallazgo microbiológico 66,7% (118 pacientes) sobrevivieron y 33,3% (59 pacientes) fallecieron ($p = 0,003$).

Respecto a la etiología microbiológica (tabla 30), no existe una relación significativa entre el germen detectado y la evolución de los pacientes ($p = 0,098$). La neumonía por los siguientes gérmenes, *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *virus H1N1*, *virus varicela*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Actinomyces israelii*, *Streptococcus spp.*, *Streptococcus grupo "viridans"* y *Pseudomonas aeruginosa* presentaron mayor número de pacientes dados de alta vivos que fallecidos. En el caso de *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Nocardia*, el porcentaje de fallecidos fue mayor.

Tabla 30. Relación entre diagnóstico microbiológico y evolución hospitalaria de pacientes con NACG

•	Vivos (n:208)		Fallecidos (n:78)		p
	n	%	n	%	
					0,098
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	43	82,7	9	17,3	
<i>Legionella pneumophila</i>	11	84,6	2	15,4	
<i>Virus H1N1</i>	9	81,8	2	18,2	
<i>Virus varicela</i>	7	100	-	-	
<i>Haemophilus influenzae</i>	6	85,7	1	14,3	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	3	100	-	-	
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	100	-	-	
<i>Actinomyces israelii</i>	2	100	-	-	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	40	3	60	
<i>Streptococcus spp.</i>	2	100	-	-	
<i>Streptococcus viridans</i>	2	100	-	-	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	100	-	-	
<i>Escherichia coli</i>	-	-	1	100	
<i>Nocardia</i>	-	-	1	100	

(% sobre filas)

De los pacientes dados de alta vivos, 124 pacientes (59,6%) habían recibido antibióticos previos a su ingreso en UCI, mientras que de los fallecidos lo habían recibido 47 (60,3%) [p = 0,922]. De forma similar, tampoco difirió el número de pacientes con antibioticoterapia correcta entre los que presentaron buena o mala evolución, así fallecieron 17 pacientes (16,5%) de los pacientes con antibioterapia correcta y 2 (33,3%) de los que se consideró con antibioterapia incorrecta (p = 0,280).

Algunas de las variables relacionadas con la afectación radiológica se relacionaron con la evolución de los pacientes. La afectación unipulmonar presentó una mortalidad del 23,9% frente al 34,8% de los pacientes con afectación de ambos pulmones ($p = 0,054$). Sin embargo, de los 140 pacientes con afectación unilobular, 30 fallecieron (21,4%), frente a los 48 fallecidos de los 146 (32,9%) que presentaron afectación radiológica multilobular ($p = 0,030$). Finalmente en los pacientes en los que se realizó radiografía de tórax en las primeras 48 horas tras el ingreso, 42 pacientes fallecieron (37,2%) en los que se evidenció incremento del infiltrado radiológico mientras que hubo 28 fallecidos (17%) en los que no empeoró la radiografía ($p < 0,001$).

IV.3.1.4. ANTECEDENTES Y COMORBILIDAD

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

Del total de pacientes que fallecieron en el hospital, 14 (17,9%) eran fumadores activos, mientras que de los que fueron dados de alta vivos, 73 (35,1%) tenían este antecedente ($p = 0,005$). De los que murieron, 42 (53,8%) pacientes presentaban shock al inicio de la VNI, mientras que de los vivos, 42 (20,2%) lo presentaba ($p < 0,001$). De igual forma, la presencia de orden de no intubación se relacionó con la mortalidad, 20 pacientes (9,6%) de los dados de alta vivos tenían orden de no intubación frente a 28 (35,9%) de los que fallecieron ($p < 0,001$).

El resto de antecedentes o comorbilidades analizadas no se relacionaron con la supervivencia hospitalaria (tabla 31). El tipo de IRA tampoco se relacionó con la evolución hospitalaria (tabla 32).

Tabla 31. Antecedentes y comorbilidades y su relación con la evolución hospitalaria en pacientes con NACG

	Vivos (n:208)		Fallecidos (n:78)		p
	n	%	n	%	
Inmunosupresión	2	1	2	2,6	0,300
Shock	42	20,2	42	53,8	<0,001
Diabetes	67	32,2	20	25,6	0,282
Cáncer	2	1	-	-	1,000
Tabaquismo	73	35,1	14	17,9	0,005
Exfumador	63	46,7	33	51,6	0,519
ONI	20	9,6	28	35,9	<0,001

(% sobre columnas, ONI: Orden de no intubación)

Tabla 32. Tipo de IRA y su relación con la evolución hospitalaria en pacientes con NACG

	Vivos (n:208)		Fallecidos (n:78)		p
	n	%	n	%	
Tipo de IRA					0,468
IRC agudizada	79	38	26	33,3	
IRA “de novo”	129	62	52	66,7	

(% sobre columnas. IRA: Insuficiencia respiratoria aguda)

En el subgrupo de pacientes con ONI, los que presentaron mayor supervivencia fueron en los que la limitación del esfuerzo terapéutico se había realizado por cáncer diseminado con remisión del cuadro (dos pacientes, 100%), por insuficiencia cardíaca congestiva (un paciente, 100%) y discapacidad muscular (dos pacientes, 100%). Los

pacientes con mayor mortalidad fueron los que la limitación del esfuerzo terapéutico se realizó por enfermedad neurológica grave (doce pacientes, 63,2%), enfermedad respiratoria crónica (diez pacientes, 55,6%), cirrosis (tres pacientes, 100%) y edad avanzada/rechazo familiares (tres pacientes, 100%).

IV.3.1.5. PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES

La procedencia de los pacientes con NACG antes de ingresar en UCI, se relacionó con la supervivencia hospitalaria. Del total de éxitus en el hospital, 36 (46,2%) procedían de urgencias y 42 (53,8%) de planta de hospitalización, mientras que de los que fueron dados de alta vivos, procedían de urgencias 149 (71,6%) y de planta de hospitalización 59 (28,4%) [$p < 0,001$].

En los pacientes que procedían de planta, la estancia previa era menor en los dados de alta vivos ($3 \pm 3,8$ días, mediana 2, primer y tercer cuartil 1 y 4 días, respectivamente) que en los fallecidos ($3,8 \pm 7,3$ días, mediana 2, primer y tercer cuartil 1 y 3 días, respectivamente), aunque sin alcanzar significación estadística ($p = 0,507$).

Los días de VNI en planta, antes del ingreso en UCI, no difirieron de forma significativa en ambos grupos, siendo de $3,4 \pm 1,4$ días en los pacientes dados de alta vivos y de 5 ± 1 día en los pacientes que fallecieron ($p = 0,087$).

IV.3.1.6. VENTILADORES, PARÁMETROS VENTILATORIOS Y DURACIÓN DE LA VNI

El tipo de ventilador utilizado no se relacionó de forma significativa con la supervivencia de los pacientes (tabla 33). Los pacientes que recibieron ventilador VISION y murieron fueron 71 (26,3%) y 7 (46,7%) los que recibieron BiPAP ST-D y fallecieron ($p = 0,187$). El único paciente tratado con respirador Carina fue dado de alta vivo de UCI.

Entre los parámetros ventilatorios utilizados, los niveles máximos de IPAP y EPAP y la FiO_2 utilizada, fueron más elevados en los pacientes que fallecieron en el hospital, alcanzando la significación estadística. Finalmente, la duración de la VNI, tanto en días como en horas, fue también mayor en los pacientes que fallecieron en el hospital (tabla 33).

Tabla 33. Ventiladores, parámetros ventilatorios y duración de VNI y su relación con la evolución hospitalaria en pacientes con NACG

	Vivos (n:208)		Fallecidos (n:78)		p
	n	%	n	%	
Tipo Ventilador					
VISION	199	73,7	71	26,3	0,187
BiPAP ST-D	8	53,3	7	46,7	
Carina	1	100	-	-	
Modo inicial					
CPAP	10	100	-	-	0,067
BiPAP	198	71,7	78	28,3	
Modo final					
CPAP	6	100	-	-	0,194
BiPAP	202	72,1	78	27,9	
Parámetros					
IPAP inicio	15 ± 1,6		15,5 ± 2,1		0,097
EPAP inicio	7,2 ± 0,7		7,1 ± 0,7		0,236
FIO ₂ inicio	66,3 ± 18,4		75 ± 18,7		<0,001
IPAP máxima	17 ± 2,6		18,7 ± 2,6		<0,001
EPAP máxima	8,2 ± 1,3		9 ± 1,4		<0,001
FiO ₂ máxima	71,4 ± 19		85,1 ± 16,8		<0,001
Duración VNI					
Días VNI	2,4 ± 1,7		3,2 ± 2,6		0,023
Horas VNI	36 ± 24		48,2 ± 43,7		0,021

(% 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 NACG que fueron dados de alta vivos del hospital mostraron unos valores en los parámetros neurológicos, hemodinámicos, respiratorios y gasométricos al inicio de la VNI similares a los pacientes que finalmente fallecieron en el hospital, excepto en nivel de conciencia, la presión arterial media, el pH y el nivel de bicarbonato sérico (tabla 34)

A la hora de la terapia, el nivel de conciencia, la FC, TAm, pH, la frecuencia respiratoria, la PaO₂/FiO₂ y niveles de bicarbonato, fueron significativamente mejores en los pacientes vivos al alta.

Tabla 34. 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 con NACG

	Vivos (n:208)	Fallecidos (n:78)	p
ECG ingreso	14,3 ± 2	13,6 ± 2,3	0,040
ECG 1 hora-VNI	14,7 ± 1,1 p<0,001	14,1 ± 1,8 p<0,001	0,032
FC ingreso	104,6 ± 20,1	106,6 ± 20,2	0,472
FC 1 hora-VNI	101,4 ± 18,7 p=0,004	107,6 ± 18,3 p=0,624	0,013
TAm ingreso	76 ± 18,8	66,6 ± 19,9	<0,001
TAm 1 hora-VNI	72 ± 16,4 p<0,001	65,9 ± 16,5 p=0,559	0,006
pH ingreso	7,34 ± 0,11	7,30 ± 0,13	0,009
pH 1 hora-VNI	7,35 ± 0,08 p=0,180	7,30 ± 0,11 p=0,240	0,003
PaCO ₂ ingreso	50 ± 23,8	52,3 ± 22,5	0,471
PaCO ₂ 1 hora-VNI	47,1 ± 19,5 p<0,001	50,7 ± 19 p=0,202	0,165
FR ingreso	34,6 ± 6,3	35,4 ± 5	0,335
FR 1 hora-VNI	31 ± 4,5 p<0,001	33 ± 5 p<0,001	<0,001
ΔFR	3,6 ± 5,5	2 ± 4,4	0,022
CO ₃ H ingreso	25,8 ± 5,5	24 ± 5,6	0,013
CO ₃ H 1 hora-VNI	26,2 ± 6,8 p=0,094	24,1 ± 6,3 p=0,751	<0,022
PaO ₂ /FiO ₂ ingreso	136 ± 32	129 ± 44	0,186
PaO ₂ /FiO ₂ 1 hora-VNI	166 ± 37 p<0,001	150 ± 48 p<0,001	0,009
ΔPaO ₂ /FiO ₂	30 ± 31	21 ± 38	0,048

(ECG: escala de coma de Glasgow, VNI: ventilación no invasiva, TAm: presión arterial media, FC: frecuencia cardiaca, FR: frecuencia respiratoria, Δ: Diferencia entre valor basal y a la hora de iniciada la VNI)

La variación de la FR y de la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ mostró diferencias significativas en el grupo de pacientes vivos y fallecidos en el hospital. De esta forma, en los pacientes dados de alta vivos, la variación de la FR fue de $3,6 \pm 5,5$ puntos (mediana de 4, primer y tercer cuartil de 1 y 7, respectivamente) y en los fallecidos, la variación de dicha variable fue de $2 \pm 4,4$ puntos, mediana de 3, primer y tercer cuartil de 0 y 5, respectivamente ($p = 0,022$).

En cuanto a la variación de la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, en los pacientes dados de alta vivos, fue de 30 ± 31 puntos, mediana de 33, primer y tercer cuartil de 14 y 47, respectivamente y en los fallecidos, la variación de dicha variable fue de 21 ± 38 puntos, mediana de 25, primer y tercer cuartil de -6 y 44, respectivamente ($p = 0,048$) [tabla 34].

IV.3.1.8. COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LA VNI

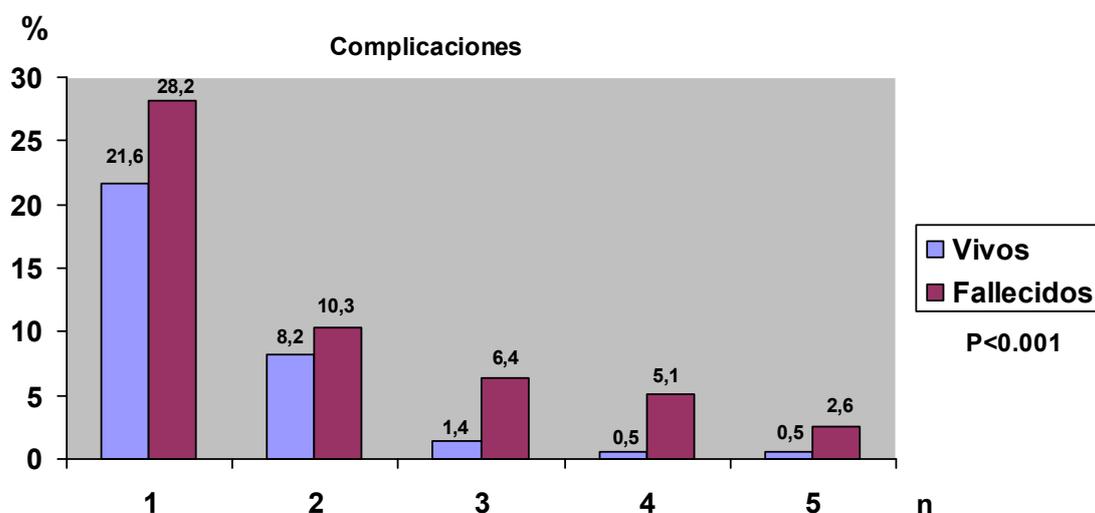
La presencia de complicaciones se relacionó con la evolución de los pacientes, pues en los pacientes dados de alta vivos, 67 presentaron complicaciones (32,2%) y 41 de los que fallecieron (52,6%) [$p = 0,002$]. Las complicaciones más frecuentes también se relacionaron con la supervivencia de los pacientes (tabla 35). La presencia de lesión cutánea nasofrontal ($p = 0,001$), irritación ocular ($p = 0,004$), claustrofobia ($p = 0,305$) y distensión gástrica ($p = 0,001$) fueron más frecuentes en los pacientes fallecidos que en los vivos. De igual forma, el número de complicaciones por paciente, tanto de forma cuantitativa como cualitativa, mostró significación estadística con el estado del paciente al alta hospitalaria (tabla 35 y figura 7).

Tabla 35. Relación entre las complicaciones relacionadas con VNI y la evolución hospitalaria en pacientes con NACG

	Vivos (n:208)		Fallecidos (n:78)		p
	n	%	n	%	
Pacientes con complicaciones	67	32,2	41	52,6	0,002
Lesión cutánea nasofrontal	52	25	36	46,2	0,001
Irritación ocular	19	9,1	17	21,8	0,004
Claustrofobia	16	7,7	9	11,5	0,305
Distensión gástrica	3	1,4	9	11,5	0,001
Intolerancia total	4	1,9	2	2,6	0,736
Infección pulmonar	2	1	5	6,4	0,018
Broncoaspiración	1	0,5	-	-	1,000
Neumotórax	1	0,5	-	-	1,000
Vómitos	1	0,5	-	-	1,000
Tapón mucoso	-	-	2	2,6	0,074
Número complicaciones	0,5 ± 0,8		1 ± 1,3		0,001

(% sobre columnas)

El uso de fármacos para la intolerancia no se relacionó con la evolución de los pacientes. Del total de supervivientes, 12 pacientes (66,7%) precisaron fármacos sedantes y 6 pacientes (33,3%) no los precisaron. Del total de fallecidos, 3 pacientes (33,3%) precisaron dicha farmacoterapia y 6 pacientes (66,7%) no la precisaron ($p = 0,1$).



(%: porcentaje, n: número de complicaciones)

Figura 7. Relación entre las complicaciones relacionadas con VNI y la evolución hospitalaria en pacientes con NACG

IV.3.1.9. SÍNDROME DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA MÚLTIPLE

El síndrome de disfunción orgánica fue mayor en los pacientes que fallecieron en el hospital que en los que finalmente sobrevivieron. El índice SOFA máximo desarrollado en UCI en los fallecidos fue de $12,7 \pm 4,6$ y $5,9 \pm 2,9$ en los que sobrevivieron ($p < 0,001$).

La distribución de los pacientes según la evolución hospitalaria y el número de órganos afectados están representados en la tabla 36.

Tabla 36. Relación entre el síndrome disfunción orgánica y la evolución hospitalaria en pacientes con NACG

	Vivos (n:208)		Fallecidos (n:78)		p
	n	%	n	%	
Número órganos					< 0,001
1	65	95,6	3	4,4	
2	62	87,3	9	12,7	
3	50	83,3	10	16,7	
4	22	51,2	21	48,8	
5	9	31,0	20	69,0	
6	-	-	15	100	
SOFA máximo durante VNI	5,9 ± 2,9		12,7 ± 4,6		<0,001
SOFA máximo Estancia UCI	5,5 ± 2,6		10 ± 4,3		<0,001

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

IV.3.1.10. NECESIDAD DE MÚLTIPLES EPISODIOS DE VNI, REINGRESO EN UCI Y FRACASO RESPIRATORIO TARDÍO

La necesidad de VNI en más de una ocasión difirió en los pacientes dados de alta vivos (7,7%) que en los fallecidos (1,3%) [$p = 0,048$]. Sin embargo, ni el reingreso en UCI ni el fracaso respiratorio tardío difirió en los dos grupos de pacientes. Ningún paciente entre los fallecidos precisó reingreso en UCI, mientras que entre los que fueron dados de alta vivos, 7 pacientes (3,7%) reingresaron ($p = 1$). El fracaso respiratorio tardío fue objetivado en 2 (11,8%) de los fallecidos y 5 (2,7%) de los que sobrevivieron ($p = 0,107$).

Las horas de VNI en planta fueron mayores en los fallecidos de forma significativa ($27,8 \pm 9,6$ horas en los pacientes con buena evolución y 50 ± 15 horas en los pacientes fallecidos) [$p = 0,010$].

IV.3.2. PREDICTORES DE MORTALIDAD HOSPITALARIA. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Los predictores de mortalidad hospitalaria en los pacientes con NACG están representados en la tabla 37. Los factores independientes que se relacionaron con la mortalidad hospitalaria fueron la gravedad del síndrome de disfunción orgánica múltiple (OR para mortalidad de 1,33 por cada punto en el índice SOFA), presencia de orden de no intubación (OR de 5,705 cuando al paciente se consideraba que no era candidato a intubación endotraqueal) y edad (OR de 1,058 por cada punto en la edad). El aumento de infiltrado radiológico a las 24-48 horas del ingreso también fue un factor relacionado con la mortalidad, pues al incrementarse, al menos, un lóbulo más el infiltrado radiológico, la posibilidad de muerte se incrementaba en 3,77 veces.

Los factores que se relacionaron de forma positiva con la supervivencia hospitalaria fueron la procedencia de urgencias frente a planta, con una OR para mortalidad de 0,29 (IC-95% = 0,119-0,707), que se traduce en 3,45 veces más probable la supervivencia cuando el paciente procede de urgencias, y el éxito de la terapia, con una OR para mortalidad de 0,059 (IC-95% = 0,015-0,241), que se traduce en 16,94 veces más probable la supervivencia cuando la ventilación no invasiva es exitosa.

Tabla 37. Factores predictores de mortalidad hospitalaria en pacientes con NACG

Variable	Beta	OR	IC-95%		p
Procedencia	-1,236	0,290	0,119	0,707	0,006
Orden no intubación	1,741	5,705	1,759	18,503	0,004
SOFA máximo	0,288	1,33	1,513	1,176	<0,001
Éxito VNI	-2,827	0,059	0,015	0,241	<0,001
Aumento Rx	1,328	3,774	1,167	12,209	0,027
Edad	0,056	1,058	1,095	1,022	0,001
Test Homer Lemeshow p=0,154, Área Bajo la Curva=0,915					

(OR: odds ratio, IC-95%: intervalo de confianza al 95%, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment
Aumento Rx: Aumento de infiltrado radiológico)

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 fallecieron en el hospital ($p = 0,243$). En los datos de alta vivos, la estancia media fue de $8,2 \pm 7,7$ días, mediana 5,5 y primer y tercer cuartil de 4 y 10, respectivamente. En los pacientes que fallecieron, la estancia media fue de $10,2 \pm 14,5$ días, mediana de 5 y primer y tercer cuartil de 2 y 12, respectivamente Sin embargo, la estancia hospitalaria difirió entre los dos grupos, siendo de $19,9 \pm 14,6$ días, mediana de 16 y primer y tercer cuartil de 11 y 24, respectivamente, en los que sobrevivieron y de $15,2 \pm 18,5$ días, mediana de 10 y primer y tercer cuartil de 4 y 20, respectivamente, entre los que fallecieron ($p = 0,027$).

IV.3.4. TIEMPO DE VENTILACIÓN NO INVASIVA HASTA LA INTUBACIÓN ENDOTRAQUEAL Y MORTALIDAD HOSPITALARIA

Entre los pacientes intubados, la duración de la VNI previa a la intubación se relacionó con la mortalidad. Así, en los pacientes que sobrevivieron, la duración media fue de 21 ± 21 horas de VNI y entre los que fallecieron 46 ± 50 horas ($p = 0,005$). Entre los pacientes intubados con IRA “de novo”, la duración de la VNI fue significativamente menor en los supervivientes que en los no supervivientes (21 ± 21 horas frente a 52 ± 56 horas, $p = 0,007$). Sin embargo, entre los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica exacerbada por neumonía, la duración de la VNI en los supervivientes no difirió significativamente con la de los no supervivientes (23 ± 19 frente a 30 ± 31 horas, $p = 0,555$) [Figura 8].

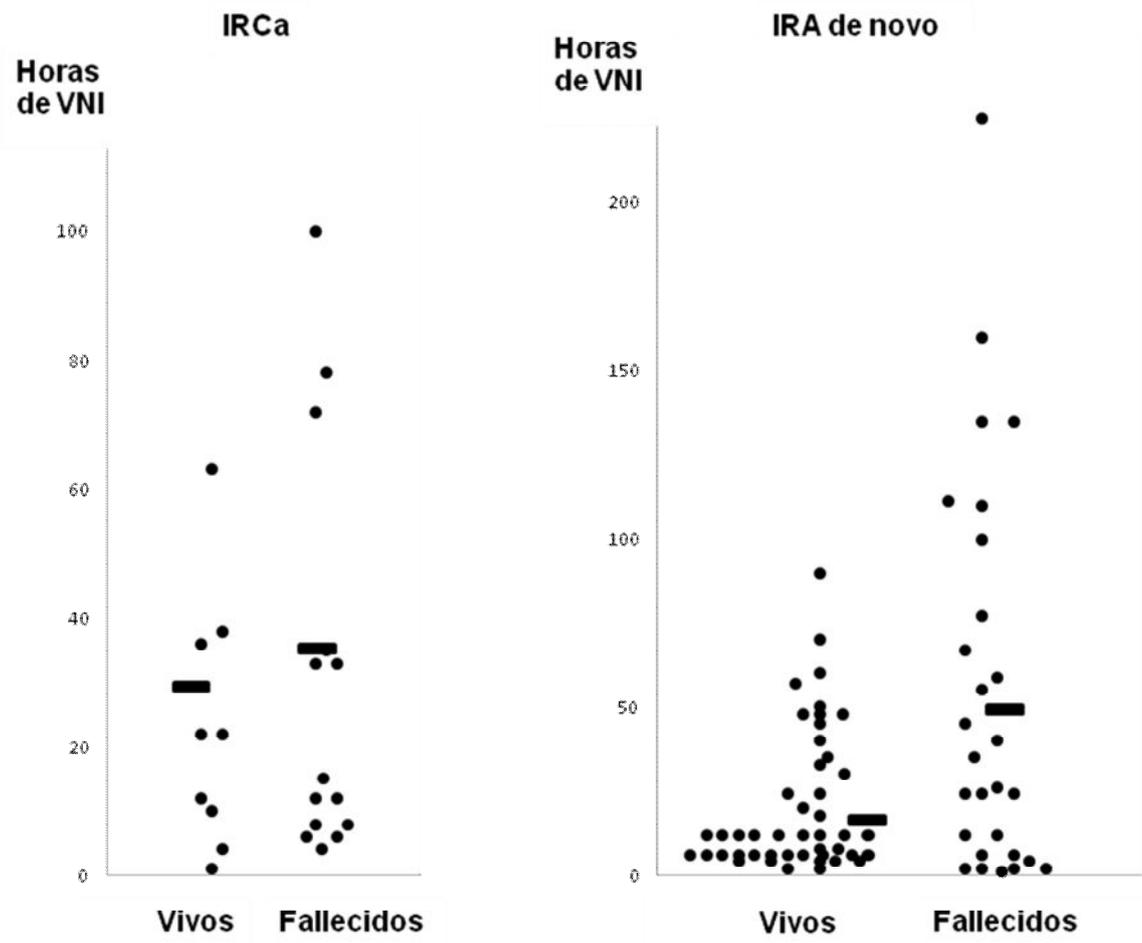


Figura 8. Tiempo de ventilación no invasiva hasta la intubación endotraqueal y mortalidad hospitalaria

V. DISCUSIÓN

V.1. GENERALIDADES

El tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda grave clásicamente ha contemplado el uso de ventilación mecánica cuando el sistema cardiorrespiratorio ha sido incapaz de asegurar un aporte de oxígeno suficiente a los tejidos o bien cuando la imposibilidad de eliminación de dióxido de carbono ha condicionado una disfunción neurológica que podía conducir a la muerte del paciente ⁽⁷²⁾.

La ventilación mecánica ha consistido durante años en la introducción de un tubo endotraqueal en el sistema respiratorio y con la aplicación de presión positiva, generar un flujo aéreo enriquecido de oxígeno al pulmón con el objetivo de mejorar el intercambio gaseoso. Esta técnica ventilatoria ha salvado innumerables vidas a lo largo de los años, pero no está exenta de complicaciones derivadas de cualquiera de los pasos necesarios para poder ventilar de forma artificial a un paciente, como la necesidad de sedación, instrumentalización orofaríngea, introducción de una sonda traqueal, eliminación de los mecanismos de defensa natural de la vía aérea, lesión pulmonar debida a la ventilación (barotrauma, volutrauma o biotrauma) o las derivadas de la retirada del tubo endotraqueal. Entre todas ellas, destacan especialmente las complicaciones secundarias a la intubación endotraqueal que conlleva una alteración de las defensas respiratorias contra la infección y cuyo resultado es la presencia de infección respiratoria nosocomial ⁽⁴⁴⁹⁾. Debido a ello, la preocupación de los médicos encargados de atender al paciente con insuficiencia respiratoria ha sido el obtener las ventajas de la terapéutica ventilatoria sin necesidad de intubar al paciente con el objetivo de disminuir la incidencia de dichas complicaciones.

En este marco de actuación, la ventilación no invasiva, técnica que se realiza sin necesidad de colocar un tubo en la tráquea de los pacientes, comienza a resurgir después de muchos años de permanecer en el olvido. La justificación para su utilización sería el intento de ventilación en pacientes con fallo respiratorio intentando evitar la intubación endotraqueal y las complicaciones derivadas de la misma. Si la aplicación de la VNI no fuera efectiva, el paciente sería finalmente intubado y ventilado de forma convencional. La introducción de la VNI y su difusión en la comunidad científica ha seguido el procedimiento habitual. Inicialmente fue utilizada por algunos grupos de trabajo, que describieron casos aislados o series de casos de pacientes tratados con esta modalidad, donde se hacía hincapié en la mejoría de las variables fisiológicas respiratorias ^(168,173).

Posteriormente, se plantearon ensayos bien diseñados, controlados, aleatorizados y en muchos casos multicéntricos, en los que se evaluó la eficacia de la técnica pero también la seguridad de la misma ^(164,177). Los primeros, se realizaron en pacientes diagnosticados de EPOC agudizada, pero se excluían a los pacientes que se creían que no se beneficiarían de la técnica, o que su aplicación podía ser peligrosa. Entre estas circunstancias, uno de los criterios de exclusión para seleccionar a un paciente candidato a VNI, era la presencia de neumonía.

Cuando comenzaron a comunicarse series clínicas de pacientes con NACG tratados con VNI, se hizo especial hincapié no solo en el porcentaje de pacientes en los que se podía evitar la intubación gracias a la efectividad de la técnica, sino también en los factores de riesgo para el éxito o el fracaso. Mediante el conocimiento de estos factores se podría acotar mejor el uso de la VNI, sobre todo para seleccionar mejor a los pacientes en los cuales la técnica podría ser efectiva y segura.

V.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS

En nuestro trabajo hemos estudiado 286 pacientes con neumonía adquirida en la comunidad grave y tratados con ventilación no invasiva. El género predominante ha sido el masculino y la edad media de 65 años, con valores similares en ambos géneros. La edad de los pacientes analizados ha sido superior a la de otras series publicadas, en las que la edad media varía entre los 38 y los 52 años ^(47-50,86,438-440). Esta diferencia se debe a que en nuestro estudio incluimos pacientes con patología respiratoria previa que suelen ser de mayor edad, como así lo corroboran otras investigaciones con este tipo de pacientes que presentan una edad media que oscila entre los 61 y los 73 años ^(253,429,433,435-437,441). En el estudio publicado por Nicolini ⁽⁴³⁷⁾, la edad del grupo de pacientes con patología previa fue de 73 años y la del grupo con IRA “de novo” de 47. Esto difiere de la serie publicada por Carron ⁽⁴³²⁾, en la que a pesar de excluirse los pacientes crónicos descompensados por la neumonía, la edad media fue, sorprendentemente, de 72 años. No obstante, la serie de pacientes adultos con menor edad media, 26 años, fue la publicada por Zhang ⁽⁵³⁾, ya que analizó a una población de mujeres embarazadas afectadas por NACG secundaria al virus H1N1.

El porcentaje más elevado de ingresos registrados en nuestra serie ha sido durante el año 2009 (11,2% del total). No obstante, se observa un aumento del número de pacientes tratados con VNI en los últimos años, debido posiblemente a la mayor experiencia en el uso de la terapia. Los meses de mayor prevalencia han sido los de temperaturas más bajas, enero y febrero, coincidiendo con la época de mayor incidencia de enfermedades infecciosas que afectan a las vías respiratorias.

Entre las características de la NACG, el valor de la escala CURB 65 muestra una mediana de 2 puntos. Conviene señalar que en la mayor parte de los estudios más relevantes publicados hasta la fecha sobre NACG y VNI, no se utiliza una escala pronóstica para valoración de la NACG, a pesar de que las guías clínicas de esta patología recomiendan su uso. El objetivo de estas escalas tiene una gran relevancia, pues permite clasificar a los pacientes en grupos de riesgo, en función de la probabilidad de fallecer a los 30 días o ingresar en UCI por precisar un tratamiento más agresivo como ventilación mecánica o fármacos vasoactivos ^(20,35). No obstante, en el reciente estudio aleatorizado publicado por Brambilla ⁽⁴³³⁾, sí valoraron la severidad de la neumonía según las escalas

PSI y CURB 65, hallando que aproximadamente un 50% de los pacientes (47,5% en el grupo tratado con CPAP y 51,2% en el grupo control) presentaron un valor de la escala CURB 65 ≥ 3 . Estos resultados son similares a los obtenidos en nuestra serie, en la que un 47,9% de los pacientes tratados con VNI (137 pacientes) han alcanzado una puntuación ≥ 3 en la escala CURB 65. Estos datos difieren del reciente estudio de Nicolini ⁽⁴³⁷⁾, donde obtuvieron un valor medio de la escala CURB 65 de 2.

Por otro lado, se ha podido realizar un diagnóstico etiológico de los germen responsables del cuadro clínico en el 38,2% de los casos, similar a lo publicado en la literatura, donde este porcentaje oscila entre el 29 y el 57% ^(426-427,429,432,437). En nuestro trabajo, la etiología más frecuente ha sido la bacteriana, siendo los microorganismos detectados en orden de frecuencia el *Streptococcus Pneumoniae* seguido de *Legionella Pneumophila* y *Virus H1N1*. Estos datos concuerdan con las series de casos y guías clínicas publicadas de esta patología ^(3,44,426,429,437).

En cuanto a las características radiológicas más importantes de los pacientes estudiados, la mayoría han presentado afectación unilateral (69%) y multilobular (51%). Sin embargo, en la serie publicada por Joliet ⁽⁴²⁶⁾, sólo un 8% de los pacientes tuvo afectación unilobular, 33% bilobular y 58% multilobular. Masclans ⁽⁵⁰⁾ estudió una población de pacientes afectados de NACG secundaria a virus H1N1, observando que un 53,8% de los pacientes tratados con VNI presentó afectación radiológica de más de 2 cuadrantes. Por el contrario, en la reciente serie publicada por Murad ⁽⁴³⁶⁾, un 40% de los pacientes presentaron afectación de un cuadrante, 27,8% afectación de 2 cuadrantes, 13,4% afectación de 3 cuadrantes y 18,7% afectación de 4 cuadrantes. Finalmente, en el estudio de Nicolini ⁽⁴³⁷⁾, los pacientes presentaron una media de 3 lóbulos afectados en la radiografía de tórax.

Una complicación frecuente de la NACG es el derrame pleural, que en nuestra serie se ha producido en el 43% de los pacientes, similar a lo publicado en series generales donde la presencia de esta complicación sucede en más de un tercio de los casos ⁽⁴⁾. Así, por ejemplo, en la publicada por Brambilla ⁽⁴³³⁾ un 46% de los casos presentaron derrame pleural, tanto en el grupo tratado con VNI como en el de tratamiento convencional. Sin embargo, Cosentini ⁽⁴⁴¹⁾ en su estudio aleatorizado, sólo un 15% de los pacientes tratados con VNI presentaron derrame pleural.

La gravedad de los pacientes, objetivada por los índices APACHE II y SAPS II, ha obtenido un valor medio de 22 y 45 puntos, respectivamente. El nivel de gravedad es similar a lo publicado en la literatura, con variación del valor medio del índice APACHE II entre 13 y 26 puntos ^(86,426,429,435-436) y el SAPS II entre 29 y 35 puntos ^(188,432-433,437). En la serie de Cosentini ⁽⁴⁴¹⁾, los pacientes presentaron IRA moderada y menor gravedad, que concuerda con el menor índice SAPS II obtenido, 21. El mayor valor de este índice en nuestra serie respecto a otros estudios ^(86,171,222,427,429,432-435), se debe a que no hemos excluido a los pacientes con inestabilidad hemodinámica que precisan soporte vasoactivo. En las recientes series publicadas durante la epidemia de infección por el virus H1N1, la media del índice APACHE II se situó entre 5 y 17 puntos ^(46-48,50,53,440,438). Esta diferencia puede deberse a la menor edad de estos pacientes y la no afectación hemodinámica ni neurológica. Algunos estudios usaron el índice de gravedad SAPS III, como el publicado por Brink ⁽⁴⁹⁾, donde el subgrupo de pacientes con NACG que recibió VNI mostró un valor medio de 55, lo que supone una mortalidad predicha del 27%. Sin embargo, nuestros pacientes con un valor de SAPS II de 45 y APACHE II de 22, indica una mortalidad predicha del 34% y 40%, respectivamente, lo que se traduce en una mayor gravedad. Este dato también se confirma por una mayor puntuación en el índice SOFA desarrollado por nuestros pacientes durante su estancia en UCI, con una puntuación media de 8 puntos y durante el periodo de VNI de 7 puntos, a diferencia de otras series donde el índice SOFA es menor ^(48,50).

Los pacientes que sufren una infección respiratoria y desarrollan una neumonía grave que requiere ingreso en UCI, con frecuencia presentan antecedentes y comorbilidades de interés. En nuestra serie, las más frecuentes han sido la presencia de diabetes mellitus y el tabaquismo activo. En las publicadas por Lu Bai ⁽⁴⁷⁾, Brink ⁽⁴⁹⁾ y Cheung ⁽⁴³⁸⁾, estas comorbilidades también fueron frecuentes, además de la hipertensión en la serie de Lu Bai ⁽⁴⁷⁾ y Cheung ⁽⁴³⁸⁾ y la insuficiencia respiratoria crónica y la obesidad en la serie de Brink ⁽⁴⁹⁾. Por otro lado, en la serie publicada por Brambilla ⁽⁴³³⁾, las comorbilidades más frecuentes fueron la patología cardíaca o respiratoria previa, la diabetes y la enfermedad onco-hematológica y en la serie de Murad ⁽⁴³⁶⁾, un 92% de los pacientes presentaron comorbilidades, siendo las más frecuentes la patología cardio-respiratoria previa y la inmunosupresión.

La mayoría de los pacientes de nuestro estudio procedían del área de urgencias y con una estancia media de 2 días desde el inicio o empeoramiento de la disnea, hasta su ingreso en UCI. Al igual que en nuestro trabajo, la mayoría de los pacientes de la serie publicada por Murad ⁽⁴³⁶⁾ procedían también del área de urgencias (79%). Además, en la serie de Masclans ⁽⁵⁰⁾ la media desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso en el hospital fue de 4 días y desde que el paciente entró en el hospital hasta que ingresó en UCI, un día.

Durante los últimos 30 años se han utilizado múltiples ventiladores para proporcionar VNI. Inicialmente se utilizaban ventiladores convencionales, pero más recientemente se están utilizando ventiladores exclusivos de VNI o ventiladores convencionales de pacientes críticos con módulo de VNI. No existen estudios bien diseñados que valoren el beneficio de un tipo de ventilador respecto a otro, aunque cabe pensar que con los ventiladores específicos de VNI de alta gama se podrían obtener mejores resultados. En nuestro trabajo, el tipo de ventilador usado en prácticamente todos los pacientes fue el ventilador BiPAP VISION. Desde su adquisición, ha ido sustituyendo al ventilador ST-D, pues presenta mejores prestaciones y trigger más sensible. En los diferentes estudios analizados, los ventiladores más utilizados fueron el modelo BiPAP VISION ^(52,188,435-439), BiPAP ST-D ⁽⁴³⁴⁾, BiPAP V60 y BiPAP Esprit ⁽⁴³⁷⁾. En la mayoría de las series publicadas más antiguas, se utilizaron ventiladores convencionales para proporcionar VNI ^(86,171,426-427,429). En algunos trabajos incluso mezclaron indistintamente los ventiladores convencionales con la BiPAP VISION ⁽²²²⁾ o con otros ventiladores específicos de VNI ⁽⁴³⁷⁾. Otros estudios, utilizaron tanto la BiPAP VISION, CPAP de Boussignac o CPAP proporcionada a través de generador de alto flujo de oxígeno ⁽⁴⁸⁾. Este generador de CPAP con oxígeno a alto flujo también fue utilizado de manera exclusiva en los ensayos clínicos de Brambilla ⁽⁴³³⁾ y Cosentini ⁽⁴⁴¹⁾.

De forma similar, los investigadores a lo largo de los años, tampoco han seguido un protocolo uniforme en relación con los modos ventilatorios, habiéndose utilizado CPAP o PSV de forma indistinta ^(171,429), BiPAP ^(188,434-435,438-439), PSV únicamente ^(86,426-427,432), CPAP o BiPAP de forma indistinta ^(48,51,222,440,437) y CPAP sólo ^(433,441). En nuestro trabajo, el modo ventilatorio elegido mayoritariamente fue mediante dos niveles de presión (BiPAP).

También se han utilizado diferentes tipos de interfases adaptadas a las características individuales de los pacientes y las preferencias de los investigadores. En nuestro trabajo, hemos utilizado preferentemente la mascarilla facial, como han hecho la mayor parte de los autores ^(52,171,188,222,426,429,434-436,438-440), valorando la sustitución por otro tipo en el caso de complicaciones relacionadas con la misma, lesiones cutáneas e intolerancia ^(51,434,437). Sin embargo, otros autores han abogado por el uso de la interfase tipo Helmet ^(48,432-433,441).

Dependiendo de la gravedad del proceso, los niveles de presión positiva utilizados durante el episodio de fracaso respiratorio pueden variar. En la literatura, los niveles de IPAP, EPAP, CPAP o PSV utilizados en el tratamiento de los pacientes con VNI y neumonía han sido muy diversos. En nuestro trabajo, la IPAP inicial y máxima fue de 15 y 17 cmH₂O, respectivamente, los valores de EPAP inicial y máxima de 7 y 8 cmH₂O y la FiO₂ inicial y máxima de 0,69 y 0,75. Estos valores son similares a los publicados en otros estudios para esta patología ⁽⁵¹⁾. Así, por ejemplo, en la serie de Nicolini ⁽⁴³⁷⁾, la IPAP máxima fue de 20 y EPAP de 8 cmH₂O, valores similares aunque un poco más elevados que los utilizados por Akpınar ⁽⁴³⁵⁾, Cheung ⁽⁴³⁸⁾ y Han ⁽⁴³⁹⁾. En el estudio de Brink ⁽⁴⁹⁾, la EPAP media fue de 5 cmH₂O, claramente inferior a la utilizada en nuestro estudio y según los autores, podría ser una de las causas del alto porcentaje de fracaso. En los ensayos clínicos de Cosentini ⁽⁴⁴¹⁾ y Brambilla ⁽⁴³³⁾, donde se utilizó CPAP únicamente, ésta fue de 10 cmH₂O. En los trabajos en los que se utilizaron ventiladores convencionales, el soporte de presión administrada varió entre 5-15 ^(426-427,429,432) y hasta 20 cmH₂O ⁽¹⁷¹⁾.

La gravedad del fracaso respiratorio puede establecerse por los parámetros gasométricos que miden el intercambio gaseoso. En el caso del paciente hipoxémico es fundamental la relación entre la PaO₂ y la FiO₂. Los pacientes analizados en nuestro trabajo han presentado las siguientes características gasométricas y respiratorias al inicio de la terapia: pH 7,33, PaCO₂ 51, FR 35 y PaO₂/FiO₂ al inicio y a la hora 134 y 162, respectivamente. En los pacientes con IRA “de novo”, la PaO₂ inicial ha sido de 130 y en los pacientes con IRC agudizada, de 141. En la literatura, hay mucha variabilidad en los parámetros gasométricos de los pacientes estudiados, influyendo en muchas ocasiones en el resultado de la terapia. En la mayoría de los trabajos con estos datos, destaca que los pacientes con IRA “de novo” presentaron PaO₂/FiO₂ más bajas y pH más normalizado que

los pacientes con IRC agudizada. De este modo, en el estudio de Jolliet⁽⁴²⁶⁾, la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ al inicio y a los 30 minutos fue de 104 y 153, respectivamente, parecida a la de Domingueti⁽⁴²⁷⁾ donde la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ al inicio fue de 113, la de Murad 103⁽⁴³⁶⁾ y siendo incluso menor el índice de oxigenación, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 86, en los pacientes analizados por Brink⁽⁴⁹⁾. Los pacientes del estudio de Brambilla⁽⁴³³⁾, Nicolini⁽⁴³⁷⁾, Santo⁽⁴⁴⁰⁾, Cheung⁽⁴³⁸⁾ y Confalonieri⁽⁴²⁹⁾ presentaron menor deterioro gasométrico, hallando en este último estudio, una diferencia entre los pacientes EPOC de los que no lo eran, con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de 194 y 165, respectivamente y pH basal de 7,28 y 7,39, respectivamente. La serie que presentó menor hipoxia fue la de Cosentini⁽⁴⁴¹⁾, con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de 249.

En las series publicadas, la duración de la VNI tanto en pacientes con neumonía u otra causa de IRA fue muy variable. No está claramente definido el tiempo que debe mantenerse el apoyo con VNI en el caso de NACG, dejándose en muchas ocasiones a juicio del médico que atiende al paciente. En nuestro trabajo, la duración media de la VNI ha sido de 39 horas a lo largo de 2,6 días. Este resultado está en consonancia con los estudios observacionales publicados, en los que la duración media de la VNI varía entre 21⁽⁴³²⁾ y 37 horas⁽⁴²⁷⁾. Sin embargo, varios trabajos difieren de esta media, como son los recientes estudios de Murad⁽⁴³⁶⁾, con la menor duración de la VNI descrita en la literatura (7,5 horas) y los de Cheung⁽⁴³⁸⁾, Nicolini⁽⁴³⁷⁾ y Santo⁽⁴⁴⁰⁾, con la mayor duración, oscilando entre 84 y 109 horas. Sorprendentemente, en los ensayos clínicos aleatorizados publicados hasta el momento^(86,188,429,433,441), no se especifica la duración media de la VNI en los pacientes con NACG.

El tiempo medio entre el inicio de la VNI e intubación fue de $2,6 \pm 2$ días con una media $39,3 \pm 31$ horas, ligeramente superior a lo publicado en la literatura, donde el retraso en la intubación varía entre 6 y 44 horas^(47,49,51).

En nuestro estudio, la estancia media en UCI y hospitalaria ha sido de 9 y 19 días, respectivamente. Este dato es similar a lo obtenido en otros trabajos, en los que la duración de la estancia en UCI oscila entre 6 y 16 días y la estancia hospitalaria entre 9 y 24^(48-50,426,429,433,438,440).

V.3. EFECTIVIDAD DE LA VNI EN EL TRATAMIENTO DE LA IRA SECUNDARIA A NEUMONÍA GRAVE ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

En nuestro trabajo definimos el éxito de la VNI como la evitación de la intubación endotraqueal y la supervivencia en UCI permaneciendo en planta al menos 24 horas vivo y sin precisar VNI. De esta forma intentamos evitar el sesgo producido por los pacientes que presentan orden de no intubación. Si se definiera el éxito de VNI como únicamente la evitación de intubación, los pacientes con orden de no intubación podrían fallecer sin intubarse y considerarse como éxito o no fracaso y se sobreestimaría la efectividad de la técnica. De igual forma, al introducir en la definición la estancia en planta de hospitalización de al menos 24 horas sin precisar VNI, evitamos el sesgo de pacientes que son dados de alta a planta para morir acompañado de su familia.

En este sentido, el porcentaje de fracaso en nuestra serie de pacientes con NACG ha sido del 42% (120 pacientes). Estos resultados están en consonancia con lo publicado en la literatura, siendo la media de los porcentajes de fracaso de las diferentes series del 44,4%. Analizando los diferentes estudios de forma individualizada, se encuentra gran variabilidad en los porcentajes de fracaso, siendo menores en los ensayos clínicos aleatorizados, entre el 20-26% ^(86,188,429). En el reciente ensayo publicado por Brambilla ⁽⁴³³⁾, el fracaso fue del 15%, aunque en este caso, fue definido de una forma diferente al resto de estudios y además el número de pacientes que realmente se intubaron fue menor. En la serie de Cosentini ⁽⁴⁴¹⁾, ningún paciente del grupo de VNI fue intubado, aunque como ya se ha indicado previamente, esto pudo ser debido a que los criterios de selección de los pacientes fueron muy rigurosos. En los estudios observacionales los porcentajes de fracaso fueron mayores, variando entre el 32-76% ^(171,222,426-427,432,434) posiblemente debido también a los diferentes criterios de selección de los pacientes. El estudio publicado por Nicolini ⁽⁴³⁷⁾, presentó el porcentaje de fracaso más bajo de los estudios observacionales (25%), explicándose este hecho por varios motivos, como son, la exclusión de los pacientes inmunodeprimidos, la intubación inicial de los pacientes que presentaron mayor grado de hipoxia y el excelente manejo de la técnica del personal sanitario que atendió a los pacientes. Analizando las series que mostraron los porcentajes de fracaso más elevados, la de Jolliet ⁽⁴²⁶⁾, presentó un fracaso del 67%, que podría deberse a que los pacientes estudiados no presentaban patología respiratoria crónica y un 38% estaban afectados de algún

grado de inmunodepresión. Del mismo modo, la serie de Murad ⁽⁴³⁶⁾ obtuvo un porcentaje de fracaso del 76%, el mayor de la literatura, con las características de que casi el 50% de los pacientes presentaban algún tipo de inmunodepresión, con edad media de 76 años y además excluyeron a los pacientes con patología respiratoria previa. Sin embargo, los autores explicaron este porcentaje de fracaso tan elevado por la inclusión únicamente de pacientes que precisaban ingreso en UCI, sin contabilizar aquellos pacientes con NACG en los que se inició la VNI en urgencias con resultado satisfactorio y por tanto, no precisaron ingresar en UCI.

En las series publicadas referentes a la NACG secundaria al virus H1N1, los resultados también presentaron amplia variabilidad, situándose los porcentajes de fracaso entre el 12,5 ⁽⁴⁴⁰⁾ y el 75% ^(46-53,438-439). Analizando los estudios con peores resultados, el de Brink ⁽⁴⁹⁾ mostró un fracaso del 61%, que pudo ser debida al bajo índice de oxigenación que presentaban los pacientes al ingreso (PaO₂/FiO₂ de 86) y los bajos niveles de EPAP utilizados (media de 5 cmH₂O). El estudio de Rello ⁽⁴⁶⁾ fue el que presentó el mayor porcentaje de fracaso (75%) de este grupo de estudios, sin que sus autores mostraran una explicación a este hecho, pero pudiendo estar en relación con el escaso número de pacientes analizados. Por el contrario, el estudio que presentó el porcentaje de fracaso más bajo fue el de Santo y cols (12,5%) ⁽⁴⁴⁰⁾, siendo justificado por los autores en base a los criterios de selección, la estricta adherencia a los predictores de fracaso como causa de exclusión y la estrecha monitorización de los pacientes.

Comparando el porcentaje de fracaso de la VNI en nuestra serie y los porcentajes de fracaso de la VNI en otras etiologías de IRA, existe una amplia diferencia. En el reciente metaanálisis de Cabrini ⁽⁴²⁵⁾ de ensayos controlados y aleatorizados, en los pacientes afectos de EPOC, el porcentaje de fracaso fue del 9,4%, en la IRA hipoxémica en general fue del 21,4% y en el EAP del 13,3%. En las series observacionales, también ocurre lo mismo que con la series de neumonía, siendo los porcentajes de fracaso más elevados. En función de las diferentes patologías, se observan diferentes porcentajes de fracaso. Así, por ejemplo, en la EPOC el porcentaje de fracaso varió entre el 7-64% según las series ^(165,278), en el SDRA entre el 30-48% según los metaanálisis de Agarwal ⁽³¹⁵⁾ y Luo ⁽³²⁰⁾, mientras que en el EAP el porcentaje de fracaso fue del 40% según los metaanálisis de Winck ⁽⁴⁵⁰⁾ y Masip ⁽²⁸⁹⁾.

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

La seguridad de la VNI aplicada a los pacientes con NACG hace referencia a los riesgos inherentes de esta técnica ventilatoria. En esta amplia serie de pacientes con IRA secundaria a NACG tratados mediante VNI las complicaciones relacionadas con dicha terapia han sido frecuentes, afectando al 38% de los pacientes analizados. No obstante, estos datos están de acuerdo con lo publicado en otras series, donde la frecuencia de complicaciones fue muy variable, oscilando entre el 4 y el 80% ^(174,255,410). La complicación más frecuente ha sido la lesión cutánea, objetivándose en el 30,8% de los pacientes. Se produce debido a la presión de la mascarilla sobre los puntos faciales de apoyo. En este trabajo se ha contabilizado cualquier lesión que apareciera en la superficie facial, en la zona de aplicación de la interfaz que produjera enrojecimiento cutáneo y dolor o molestia con la colocación de la mascarilla.

Gregoretti y cols ⁽⁴⁵¹⁾ en un ensayo controlado y aleatorizado evidenciaron lesiones cutáneas 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 probablemente contabilizarían cualquier enrojecimiento de la piel.

Varias series analizadas muestran una frecuencia de lesión cutánea entre el 10 y 25% en pacientes con VNI ^(171,188,222). Aunque no existen estudios controlados y aleatorizados sobre el uso de medidas preventivas para estas lesiones, Cheung ⁽⁴³⁴⁾ encontró que tras la aplicación de parches de hidrogel en las zonas de presión de la mascarilla sobre la superficie facial, disminuyó el porcentaje de lesión cutánea del 14% al 3% en su serie de 189 pacientes con IRA de diferentes etiologías. En la serie publicada por Nicolini y cols ⁽⁴³⁷⁾ objetivaron un porcentaje de lesión cutánea del 58% ya que contabilizaron desde el eritema facial hasta la necrosis en piel. Sin embargo, Confalonieri y cols ⁽⁴²⁹⁾, no hallaron ningún caso de lesión cutánea, aunque sólo contabilizaron la lesión cutánea tipo necrosis. Así mismo, Jolliet y Domingueti también detectaron un bajo número de lesiones, 4 y 5% ⁽⁴²⁶⁻⁴²⁷⁾, que correspondieron a un caso de enrojecimiento nasal en la serie de Jolliet y un caso de pequeña necrosis facial en la de Domingueti.

La segunda complicación más importante por su frecuencia, ha sido la irritación ocular y/o conjuntivitis, en un 12,6% de los casos. En la literatura, esta complicación ocurre entre el 2 y el 24% de los casos de los pacientes con NACG tratados con VNI (48,222,426-437).

Por otro lado, entre las complicaciones más importantes y que se pueden relacionar con un empeoramiento de la IRA destaca la distensión gástrica, vómitos, broncoaspiración, neumotórax, tapón mucoso, claustrofobia e infección pulmonar. Todas estas complicaciones han sido muy poco frecuentes en nuestros pacientes, con excepción de la claustrofobia (8,7%), que motivó la suspensión de la VNI por intolerancia total en el 2,1% de los pacientes. Aunque en la literatura se describe que la claustrofobia puede producir discomfort e intolerancia y puede llegar a afectar al 50% de los pacientes (255), suele minimizarse al explicar la técnica al paciente y generalmente no acaba teniendo mayor repercusión. La claustrofobia que produce intolerancia es menos frecuente (5-10%) pero puede conllevar la suspensión de la técnica. En la serie de Belenguer (48), la claustrofobia se presentó en el 40% de los casos mientras que en la serie más reciente de Nicolini (437) en el 14%. Por su parte, en la serie de Antonelli y cols (222) objetivaron un 9% de intolerancia como causa del fracaso de la técnica. Brambilla (433) obtuvo un 15% de los pacientes con intolerancia y los 2 únicos pacientes que se intubaron presentaron esta complicación.

La distensión gástrica se ha objetivado en un 4,2% de los casos, pudiendo estar relacionada con la utilización de presiones inspiratorias y de soporte elevadas. El estudio aleatorizado de Confalonieri y cols (429) comunicaron únicamente un caso de distensión gástrica (3,6%), siendo la PSV utilizada entre 5-10 cmH₂O. Por su parte, Jolliet (426) reportó 2 casos (8%), utilizando una PSV un poco más elevada, en torno a 15 cmH₂O y Antonelli (222) 5 casos (1%), sin comunicar los niveles de IPAP que utilizaron. La reciente serie de Nicolini y cols (437) reportaron un 11% de casos de esta complicación, siendo la mayor de la literatura y coincidiendo con unos niveles de presión utilizados mayor que en el resto (IPAP máxima de 20 cm de H₂O).

Otra de las complicaciones graves, aunque poco frecuente que pueden relacionarse con la VNI, es la presentación de neumotórax. En la génesis del neumotórax durante la VNI se pueden 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 ha observado en nuestra serie en menos del 1% de los pacientes. Los casos publicados de neumotórax durante la VNI son anecdóticos ^(257,452), tanto en el paciente agudo como crónico. Sin embargo en una serie de 63 pacientes que precisaron VNI en 72 ocasiones ⁽⁴⁵³⁾, se detectaron 5 neumotórax (6,9%). En el reciente artículo publicado por Brink y cols ⁽⁴⁹⁾ sobre un grupo de pacientes con NACG secundaria a infección por el virus H1N1, un 6% de los casos presentaron neumotórax como complicación de la ventilación, aunque probablemente, en algunos de ellos fuera en aquellos pacientes que precisaron intubación endotraqueal y VMI, más que por el uso de la VNI.

Las series con mayor número de complicaciones graves son las que se publicaron con el uso de VNI en pacientes con SARS. En el trabajo de Cheung ⁽⁴³⁸⁾ donde analizó 20 pacientes con neumonía en el curso de SARS, presentaron un porcentaje elevado de complicaciones graves, sin que los autores tuvieran explicación para este hecho. Entre ellas, objetivaron un caso de neumotórax, otro de neumomediastino, un caso de neumonía nosocomial y finalmente, otro caso de neumonía más neumomediastino. Los pacientes que presentaron estas complicaciones graves tuvieron una evolución satisfactoria en todos los casos. De igual forma, la serie de Han y cols ⁽⁴³⁹⁾ objetivaron el porcentaje más elevado de barotrauma secundario al uso de VNI registrado en la literatura. Seis pacientes de los 27 tratados con soporte no invasivo presentaron esta complicación, de los cuales cinco debieron ser intubados por este motivo.

Hay otra complicación descrita en la literatura ⁽⁴⁸⁾ que ocurre hasta en un 80% de los casos, es la sensación de “ruido”. No obstante, esta complicación no ha sido muy tenida en cuenta por otros autores ya que se considera inherente a esta técnica ventilatoria, especialmente cuando se utiliza el helmet.

El bajo número de complicaciones graves derivadas de la VNI hallada en nuestra serie de NACG podría estar en relación con la rapidez de mejoría de la situación respiratoria de los pacientes, lo que motivaría una recuperación de los mecanismos de defensa pulmonar y junto a la disminución de las presiones elevadas utilizadas en el ventilador a medida que se produce la mejoría respiratoria, impediría que la distensión gástrica favoreciera los vómitos, estos produjeran broncoaspiración y finalmente una infección nosocomial respiratoria.

De forma individual, cada una de las complicaciones es más frecuente en los pacientes con fracaso de la VNI, aunque únicamente la distensión gástrica y la infección pulmonar muestran diferencias significativas.

V.5. FACTORES PREDICTIVOS DEL RESULTADO DE LA VNI EN PACIENTES CON NACG

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 esta técnica ventilatoria, al seleccionar de forma adecuada a los pacientes en los que tiene mayor probabilidad de éxito que de fracaso. El estudio de los factores predictivos del resultado de la VNI se ha realizado abordando la relación entre variables mediante análisis univariante y multivariante.

Mediante un análisis univariante, hemos objetivado en nuestro trabajo que no hay diferencias significativas en cuanto a fecha de ingreso, mes y año. Entre las variables demográficas, la edad sí se ha relacionado con el resultado de la VNI, aunque curiosamente los pacientes con éxito han sido los de mayor edad. Esto puede ser debido a la presencia de patología respiratoria crónica, más frecuente en aquellos pacientes de mayor edad y que en general responden mejor a la terapia ventilatoria que los pacientes con IRA “de novo”. Esta relación entre edad y resultado de la VNI, también se ha observado tanto en series de pacientes con neumonía como afectos de otras patologías respiratorias. En el estudio de Corrado y cols ⁽⁴⁵⁴⁾ en pacientes EPOC con una edad media de 68 años, esta variable fue factor independiente para fracaso de la VNI, objetivándose 3,3 veces más frecuente el fracaso en mayores de 70 años. Este hallazgo no se encuentra en nuestro trabajo donde la edad media ha sido ligeramente menor en los pacientes con fracaso. Sin embargo, en los pacientes mayores de 70 años el fracaso ha sido dos veces mayor que en los de menor edad. En el estudio de Carron ⁽⁴³²⁾, la media de edad en los pacientes con éxito fue de 71 años y en los que fracasó de 73, sin ser el resultado estadísticamente significativo. Por otra parte, en la serie de Jolliet ⁽⁴²⁶⁾, los pacientes en los que fracasó la terapia fueron de mayor edad (55 frente a 37), tratándose de pacientes sin patología cardiorrespiratoria previa. Sin embargo, esta relación entre la edad de los pacientes y el resultado del soporte ventilatorio, no ha sido demostrado por otros autores ⁽⁴³⁸⁾.

Otra variable demográfica importante es el género de los pacientes. En nuestra casuística no encontramos relación entre esta variable y el resultado de la VNI, de forma similar a lo objetivado por otros autores ^(50-51,86,188,222,432,437).

El nivel de gravedad, medido por cualquiera de los índices utilizados en UCI, se relaciona claramente con el resultado. Los pacientes con fracaso de VNI han presentado un nivel más elevado en el índice SAPS II y APACHE II (valor medio de 51 y 25, respectivamente), que en los que la técnica es exitosa (valor medio de 40 y 19, respectivamente). Este hallazgo se ha comunicado en series generales de pacientes en análisis univariante ⁽²⁵¹⁾ y multivariante ⁽²⁴⁸⁾ y tanto en pacientes hipercápnicos como hipoxémicos ⁽⁴³⁴⁾. Dentro de las series de pacientes con neumonía, ocurre de forma similar, el valor medio de los índices de gravedad, SAPS II y APACHE II al ingreso, son mayores, de forma significativa, en los pacientes con fracaso de la técnica ^(50-51,53,432,435,436). Como única excepción a este hallazgo se encuentra la serie de Cheung ⁽⁴³⁴⁾, en la que no se evidenció una relación entre la gravedad del proceso inicial y el resultado de la terapia, siendo similar el valor medio de APACHE II entre los que la VNI es exitosa y los que fracasan ⁽⁴³⁸⁾.

También se relaciona el resultado de la VNI con otra circunstancia relacionada con la gravedad del paciente, el síndrome de disfunción multiorgánica, que puede evaluarse también por diferentes índices de gradación. En nuestro caso hemos utilizado el índice SOFA por su facilidad en la medición. En los pacientes con NACG, la mayor afectación multiorgánica, que se corresponde con un SOFA máximo más elevado, es un claro predictor de fracaso de VNI (valor medio de 9 en casos de fracaso y 5,1 en los casos de éxito). 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 ⁽¹²⁴⁾. 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 ha sido una contraindicación absoluta para VNI, habría 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 varios estudios, como en alguna de las series publicadas recientemente en pacientes con NACG secundaria a infección por el virus H1N1 ^(46,53). En la reciente serie de Murad ⁽⁴³⁶⁾, el uso de fármacos vasoactivos se relacionó de forma significativa con el

fracaso de la técnica. Por otro lado, en la serie publicada por Masclans ⁽⁵⁰⁾, los pacientes con valor de SOFA al ingreso menor de 3 presentaron un porcentaje de éxito más elevado.

En cuanto a las características de la NACG, el valor medio de la escala CURB 65 obtenido en el análisis univariante, se ha relacionado con el fracaso de la técnica, pues estos pacientes presentaron mayor puntuación de dicha escala. También la presencia de derrame pleural se ha relacionado con el fracaso de la VNI, pero no así los que precisaron punción pleural para drenaje. En el estudio publicado por Zhang ⁽⁵³⁾, la presencia de derrame pleural en los pacientes con éxito y fracaso de la VNI fue del 31,4 y 30%, respectivamente, sin ser el resultado significativo.

El diagnóstico microbiológico del cuadro pulmonar no se ha relacionado con el resultado de la terapia ni tampoco el tipo de germen detectado, pero sí la afectación radiológica. De este modo, se ha relacionado con el fracaso de la VNI la mayor afectación pulmonar (bilateral y multilobular) y el aumento de infiltrado radiológico a las 24-48 horas del ingreso.

Entre los antecedentes y comorbilidades asociadas, una variable claramente relacionada con el fracaso obtenida mediante análisis univariante, ha sido la presencia de diabetes, factor que no suele medirse en los índices de fracaso multiorgánico. Otro hallazgo en nuestra serie, comparable con otras series de pacientes, ha sido que los pacientes con patología respiratoria crónica responden mejor a la terapia con VNI que aquellos con IRA “de novo”, siendo esta entidad un claro predictor de fracaso ^(253,429). Dentro de los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica exacerbada por la neumonía, la presencia de patología respiratoria crónica tipo EPOC se ha relacionado claramente con el éxito de la técnica.

Otro de los factores relacionado con el éxito o fracaso de la VNI ha sido la presencia de orden de no intubación. Diferentes series han demostrado un alta porcentaje de fracaso y mortalidad subsiguiente en pacientes con esta limitación de esfuerzo terapéutico. Sin embargo en nuestros pacientes, la presencia de ONI no se ha relacionado con el fracaso de la VNI, aunque si con la mortalidad final de los pacientes.

El tipo de ventilador utilizado también se ha relacionado con el éxito de la terapia. De este modo, la aplicación del modelo VISION ha obtenido más beneficio que la aplicación del modelo ST-D que no dispone de monitorización de curvas de presión, flujo

y volumen, ni posibilidad de variación de la rampa inspiratoria ni módulo de oxigenoterapia. Sin embargo, la modalidad ventilatoria y el modo ventilatorio final no se han relacionado con el éxito de la terapia. En los diferentes estudios publicados, no se ha analizado la evolución de los pacientes según el tipo de ventilador. La relación entre los niveles de asistencia inspiratoria y espiratoria y el fracaso de la VNI es un hallazgo que puede llevar a confusión, pues los pacientes con fracaso de la VNI han sido ventilados con niveles más elevados de IPAP y EPAP que los pacientes en los que la VNI ha sido exitosa. Pero esto no quiere decir que la utilización de presiones de asistencia elevadas haya conducido a un mayor número de fracasos, sino más bien que estos parámetros son marcadores de gravedad del proceso respiratorio y la elevación de ambos parámetros se realiza ante la no mejoría de la situación respiratoria ⁽⁴³⁶⁾. Debido a ello, los pacientes en los que no se obtiene mejoría con la VNI y presentan empeoramiento del índice de oxigenación, se intenta mejorar el intercambio gaseoso aplicando mayores niveles de presión. De igual forma, la duración de la VNI, tanto en días como horas, ha sido significativamente mayor en los pacientes con éxito, probablemente porque el fracaso conlleva en algunos casos de forma muy precoz, a la intubación endotraqueal y ventilación convencional, acortando el tiempo de VNI. Esto concuerda con lo publicado en la literatura, ya que existen trabajos en los que la duración de la VNI se relacionó con el fracaso de la técnica ^(51,432,434,436).

Dentro de los factores relacionados con el éxito o fracaso del soporte ventilatorio también se encuentran los parámetros fisiopatológicos del paciente. Estos se pueden resumir en parámetros neurológicos, hemodinámicos y respiratorios. La medición de la función neurológica mediante la ECG a la hora de iniciada la VNI es un buen predictor de éxito. Igualmente, la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial media, niveles de bicarbonato, índice de oxigenación al ingreso y a la hora y variación de la frecuencia respiratoria y de la PaO_2/FiO_2 son predictores de resultado. Aunque en algunos de estos parámetros las diferencias son muy sutiles y probablemente sin relevancia clínica, como es el caso de la ECG.

Algunos de estos hallazgos han sido confirmados por otros autores. Por ejemplo, los factores que se relacionan con el resultado en el subgrupo de pacientes hipoxémicos de la serie de Cheung ⁽⁴³⁴⁾ fueron la mejoría en la FR y PaO_2/FiO_2 . De forma similar, en el

subgrupo de hipercápnicos se evidenció una mejoría en la FR, pH y PaCO₂. Por otro lado, en la serie de Jolliet ⁽⁴²⁶⁾, el fracaso se relacionó claramente con el menor índice de oxigenación al inicio de la terapia, 63 frente a 80, resultados similares a lo objetivado por Domingueti ⁽⁴²⁷⁾. En el estudio de Carron ⁽⁴³²⁾, el índice de oxigenación al ingreso y a la hora en los pacientes con éxito de la técnica fue de 142 y 228, respectivamente, y en los que fracasó de 181 y 177. En este trabajo, destaca el elevado índice de oxigenación al inicio de la terapia en los pacientes en los que fracasa la técnica, en relación al grupo de éxito y a otras series publicadas. No hay una explicación clara para esto y los autores tampoco lo describen. En la serie de Murad ⁽⁴³⁶⁾, la PaO₂/FiO₂ y el pH tras 2 horas del inicio de la terapia, se relacionaron de forma significativa con el resultado. Por otro lado, en el trabajo de Nicolini ⁽⁵¹⁾, el índice de oxigenación al ingreso y a la hora de aplicada la VNI en los pacientes con éxito de la técnica fue 170 y 209, respectivamente y en los pacientes en los que fracasó, 113 y 140. Finalmente, Zhang ⁽⁵³⁾, en el estudio realizado en una población de mujeres gestantes con NACG secundaria a virus H1N1, el grupo de fracaso de la VNI presentó mayor porcentaje de pacientes con índice de oxigenación bajo (PaO₂/FiO₂ ≤ 200) respecto al grupo de éxito.

Aunque las complicaciones relacionadas con la VNI suelen considerarse menores, pueden tener mucha importancia al dificultar la aplicación de la técnica y poder estar relacionadas con el fracaso. En nuestro trabajo, el 35% de los pacientes con éxito las desarrollaron frente al 41% de los fracasos, sin alcanzar la significación estadística. Entre ellas las lesiones cutáneas han sido las más frecuentes y son las responsables de una inadecuada adaptación de la mascarilla a la cara del paciente por el disconfort, molestias o dolor que produce. Una buena adaptabilidad a la mascarilla que permita al paciente sentirse confortable es clave para alcanzar el éxito y evitar la intubación ⁽²²⁵⁾. Entre el resto de complicaciones, destaca la mayor frecuencia, en este caso de manera significativa, en la distensión gástrica e infección pulmonar en los pacientes con fracaso de la terapia. En la serie de Antonelli ⁽²²²⁾, la presencia de complicaciones asociada a la VNI fue similar en los pacientes con éxito y fracaso de la terapia. Tampoco el tipo de complicación se relacionó con el resultado de la terapia, siendo la necrosis facial, conjuntivitis y distensión gástrica muy similar en pacientes con éxito o fracaso de la VNI.

Conviene señalar la importancia en el control de las variables de confusión en los análisis de los factores de riesgo para éxito o fracaso de una terapia, que en muchos estudios publicados no se ha realizado.

En nuestro trabajo el análisis multivariante pone de manifiesto que los factores que se relacionan con el resultado de la VNI son el aumento de infiltrado radiológico a las 24-48 horas (incrementa la posibilidad de fracaso en 13 veces), la presencia de empiema (incrementa la posibilidad de fracaso en 11 veces), el empeoramiento de la frecuencia respiratoria a la hora de iniciada la terapia (por cada respiración aumenta el riesgo 1,2 veces), la PaO_2/FiO_2 al inicio de la VNI (por cada punto en la ratio aumenta el riesgo 1,02 veces) y la gravedad del síndrome de disfunción multiorgánica, medido mediante el índice SOFA (por cada punto de SOFA aumenta el riesgo 1,6 veces). El factor que se relaciona de forma positiva con el éxito de la técnica es la mejoría en la PaO_2/FiO_2 a la hora de iniciada la terapia (por cada punto disminuye el riesgo 0,97 veces). En los trabajos que han realizado esta misma aproximación al análisis de los factores predictivos independientes de fracaso de la VNI en pacientes con NACG, han evidenciado que la escasa mejoría en la oxigenación en las primeras horas de aplicada la VNI ^(51,222,432,434), mayor gravedad al ingreso ^(46,51,222,432,436), peor oxigenación ^(51,432), menor pH ^(432,434), afectación de más de dos cuadrantes en la radiografía de tórax ⁽⁵⁰⁾, presencia de shock (definido por la necesidad del uso de fármacos vasoactivos) ^(50,436) y no mejoría en la FR tras 6 horas de tratamiento con VNI ⁽⁴³⁴⁾, son factores que tienen relación con el resultado de la terapia.

También se han intentado asociar los parámetros analíticos generales con el resultado de la terapia. Estos parámetros, marcadores de la función inflamatoria, podrían estar más elevados en los pacientes con mayor afectación clínica. De este forma, se ha objetivado una relación entre el resultado de la VNI y los niveles de LDH ⁽⁴³⁷⁾ y de proteína C reactiva ⁽⁴³⁵⁾. Aunque esta asociación entre marcadores inflamatorios y resultado clínico ha sido poco investigada, e incluso algunos estudios no encuentran esta relación ⁽⁴³⁸⁾.

V.6. FACTORES PREDICTIVOS DE MORTALIDAD HOSPITALARIA EN PACIENTES CON NACG

En nuestra serie de pacientes, la mortalidad en UCI ha sido del 21,3% (61 fallecidos) y la mortalidad hospitalaria del 27,3% (78 fallecidos). Estos resultados están en consonancia con lo publicado en la literatura, siendo la media de los porcentajes de mortalidad de las diferentes series, tanto en UCI como hospitalaria alrededor del 22% (171,188,222,426-429,432), siendo superior en los estudios observacionales que en los ensayos clínicos aleatorizados. En las series publicadas analizando los pacientes con VNI durante las pandemias víricas de los últimos años, los porcentajes de mortalidad fueron más bajos, siendo la media de mortalidad en UCI y hospitalaria del 19,5% (46,48-51,53,438-440). Estos resultados pueden deberse a la afectación respiratoria casi exclusiva, con ausencia de disfunción de otros órganos, lo que asocia APACHE II y SOFA bajos. Asimismo, se trata de pacientes de menor edad y por tanto, con menos comorbilidades.

De forma similar a lo que ocurre con los factores predictivos del resultado de la VNI, numerosos factores se encuentran relacionados con la mortalidad de los pacientes con NACG tratados con VNI y en muchos de los casos son similares.

No existe una relación ni anual ni estacional con la mortalidad de los pacientes analizados. Entre las variables demográficas, el género no se relaciona con la mortalidad, pero sí la edad, presentado una mayor edad media los pacientes que fallecen, lo que está en consonancia con lo publicado en series de pacientes críticos con patología general ingresados en UCI (457).

El nivel de gravedad valorado por cualquier índice habitualmente utilizado en nuestro medio es un fuerte predictor de asociación con mal pronóstico. La puntuación en los índices de gravedad estudiados, tanto el APACHE II, SAPS II y también la disfunción multiorgánica medida mediante el índice SOFA o la presencia de shock se han relacionado claramente con la mortalidad, al igual que lo han objetivado otros investigadores (46-47,436). Sin embargo, el único de los índices de gravedad que ha persistido relacionándose con la evolución en el análisis multivariante ha sido el índice SOFA de disfunción multiorgánica. De este modo, aunque el fracaso multiorgánico en los pacientes con IRA tratados con VNI ha sido poco estudiado debido a que muchos autores lo consideran una contraindicación para su utilización, los trabajos publicados en series generales de pacientes críticos han

demostrado una estrecha relación entre el grado de disfunción multiorgánica y la supervivencia hospitalaria ⁽⁴⁵⁵⁻⁴⁵⁶⁾, similar a lo que ocurre en nuestro estudio. En la serie publicada por Masclans ⁽⁵⁰⁾, el valor de SOFA al ingreso mayor de 7 en pacientes con afectación radiológica de más de 2 cuadrantes, se relacionó de forma independiente con la mortalidad.

En cuanto a las características de la NACG, el valor medio de la escala CURB 65 se ha relacionado con la mortalidad, pues los pacientes que fallecieron han presentado mayor puntuación de dicha escala. También el diagnóstico microbiológico del cuadro pulmonar se ha relacionado con la evolución de los pacientes, pero no la presencia de derrame pleural, la necesidad de punción ni el empiema. En cuanto a las características radiológicas, la afectación uni o bipulmonar no se ha relacionado tampoco con la evolución, pero sí la afectación uni o multilobular, relacionándose ésta última con la mortalidad. El aumento de infiltrado radiológico a las 24-48 horas del ingreso también se ha relacionado con la mortalidad, pues fallecieron un 37,2% de los pacientes en los que se objetivó empeoramiento radiológico. Estas variables han sido poco evaluadas en estudios previos, excepto en la serie de Masclans y cols ⁽⁵⁰⁾, en la que concluyeron que la afectación radiológica mayor de 2 cuadrantes se relacionaba con la mortalidad.

Entre los antecedentes y comorbilidades estudiadas, dos factores se han relacionado con el pronóstico, la presencia de hábito tabáquico y la orden de no intubación. La presencia de hábito tabáquico al ingreso presenta mayor supervivencia, posiblemente relacionada con el diagnóstico de IRC agudizada por la neumonía en el marco de una enfermedad pulmonar crónica. Sin embargo, uno de los factores íntimamente relacionado con la mortalidad final de los pacientes es la presencia de orden de no intubación. Esta directriz es frecuentemente utilizada en pacientes con insuficiencia respiratoria, sobre todo crónica agudizada pero también en pacientes con IRA “de novo” y enfermedad neoplásica. Aunque poco estudiado en pacientes con neumonía y VNI, este factor ha sido ampliamente analizado en series de casos con población heterogénea de fracaso respiratorio. Todas las series publicadas de pacientes con IRA y ONI tratados con VNI muestran mortalidad hospitalaria muy elevada ^(412-418,420) y los estudios a largo plazo una vez realizada el alta a domicilio muestran supervivencias muy bajas. Debido a ello, no es de extrañar que en nuestra serie la presencia de ONI muestre una relación muy estrecha con el pronóstico. En

la literatura se encuentran diferentes comorbilidades que pueden tener relación con la mortalidad. A diferencia de nuestro trabajo, Zhang ⁽⁵³⁾ encontró que un índice de masa corporal ≥ 30 se relacionaba claramente con un peor pronóstico. En la serie de Murad ⁽⁴³⁶⁾ fue la presencia de cáncer metastásico la comorbilidad que se relacionó con la mortalidad hospitalaria, probablemente debido a que algunos de estos pacientes presentaban orden de no intubación, aunque los autores no lo describen.

Aunque los pacientes con IRA “de novo” presentan mayor mortalidad que los pacientes con patología respiratoria previa, ésta no alcanza la significación estadística. En la serie de Meduri ⁽¹⁷¹⁾, la mortalidad fue mayor en el grupo de pacientes sin patología respiratoria crónica. El ensayo clínico aleatorizado de Confalonieri y cols ⁽⁴²⁹⁾ que evaluaron la eficacia de la VNI en pacientes con IRA secundaria a NACG, mostraron que los beneficios de la VNI y mortalidad a los 2 meses, se restringía a los pacientes con EPOC e IRA hipercápnica. En el estudio multicéntrico llevado a cabo por Demoule ⁽²⁵³⁾, el fracaso de la técnica fue un factor predictor de mortalidad en UCI en aquellos pacientes que presentaban IRA “de novo”, objetivándose un exceso de mortalidad en estos pacientes, que no se observaba en pacientes con IRC agudizada.

La atención inicial y el inicio del soporte ventilatorio no invasivo es más precoz en aquellos pacientes que proceden de urgencias frente a los que proceden de planta de hospitalización, que pueden llevar varios días ingresados con dificultad respiratoria y con mayor riesgo de agotamiento. En este sentido, parece obvio que haya diferencias en el total de fallecimientos, de manera que en nuestro trabajo, del total de fallecimientos, un 46% procedían de urgencias y un 54% de planta de hospitalización. Similares hallazgos están referidos en la literatura, con una mayor supervivencia en los pacientes procedentes de áreas de urgencia ⁽⁴⁸⁾.

En relación con el tipo de ventilador y los parámetros utilizados en el tratamiento de la IRA, el tipo de ventilador no se ha relacionado con el pronóstico, a diferencia de con el resultado de la terapia. Cabe destacar que los ventiladores más modernos presentan mejores resultados y son los que se usan con los pacientes más graves. Sin embargo, sí observamos diferencias significativas en los niveles de presión utilizados en los dos grupos de pacientes. Los pacientes que fallecen reciben presiones más elevadas, considerándose, como ya ha sido descrito, marcadores de mal pronóstico más 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.

También se ha intentado relacionar la mortalidad con los parámetros fisiopatológicos de los pacientes. En nuestro trabajo, el nivel de conciencia, TAm, pH y niveles de bicarbonato al ingreso y a la hora de terapia, se han relacionado con el pronóstico de los pacientes. Asimismo, la FC y FR a la hora, índice de oxigenación y variación de la frecuencia respiratoria y de la PaO_2/FiO_2 también se han relacionado con la mortalidad. Todos ellos han sido significativamente peores en los pacientes que finalmente fallecen en el hospital, indicando que el fracaso en mejorar los parámetros respiratorios condiciona el fracaso de la VNI y, finalmente, redundando en la evolución de los pacientes. En la serie de Zhang ⁽⁵³⁾, la $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ al ingreso fue factor independiente de mortalidad.

Como ya hemos referido en apartados anteriores, las complicaciones relacionadas con la VNI son muy frecuentes, pero de escasa gravedad. 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, irritación ocular, claustrofobia y la distensión gástrica), 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 36 horas, esta se eleva a 48,2 horas en los pacientes que fallecen, siendo este resultado significativo. Esta diferencia de 12 horas de media en la terapia explicaría fácilmente el mayor número de complicaciones en estos pacientes. La mayor duración de la VNI en el grupo que fallece podría relacionarse con una mayor número de pacientes con orden de no intubación en este grupo. En estos pacientes, el mantenimiento de la VNI se prolonga hasta la mejoría del fallo respiratorio o el fallecimiento del paciente.

Finalmente, es frecuente en nuestra unidad que un mismo paciente reciba VNI por diferentes causas en el mismo ingreso. Por ejemplo, tras la extubación puede recibir de nuevo VNI por fallo respiratorio post-extubación. También se puede dar el caso de un paciente que en un primer ingreso en UCI la aplicación de VNI se realice por NACG, pero puede reingresar y precisar VNI por otra causa diferente. La necesidad de VNI por causa

múltiple se ha relacionado con la mortalidad, pues aquellos pacientes que precisan VNI en más de una ocasión, presentan mayor mortalidad. La necesidad de reingreso en UCI y el fracaso respiratorio tardío no se han relacionado con la mortalidad.

En el análisis multivariante, los factores independientes que se han relacionado con la mortalidad hospitalaria han sido la gravedad del síndrome de disfunción orgánica múltiple (OR para mortalidad de 1,33 por cada punto en el índice SOFA), presencia de orden de no intubación (OR de 5,705 cuando al paciente se consideraba que no era candidato a intubación endotraqueal), edad (OR de 1,058 por cada punto en la edad), aumento de infiltrado radiológico a las 24-48 horas del ingreso (OR de 3,77 por cada lóbulo más afectado en la radiografía de tórax), procedencia de planta de hospitalización frente a urgencias (OR de 3,448 para pacientes procedentes de planta frente a procedentes de urgencias). El factor que se ha relacionado de forma positiva con el pronóstico ha sido el éxito de la VNI, que condiciona una posibilidad de supervivencia de 16,95 veces mayor. Esto puede tener su explicación en la evitación de la intubación endotraqueal y las complicaciones derivadas de ella, lo que está de acuerdo con lo descrito por otros autores tanto en pacientes con neumonía ^(50-51,437) como en población general afectada de insuficiencia respiratoria hipoxémica ⁽¹⁸⁸⁾. En los trabajos que han realizado esta misma aproximación al análisis de los factores predictivos independientes de mortalidad de la VNI en los pacientes con NACG, el valor de la escala CURB 65 ⁽⁴³⁷⁾, frecuencia respiratoria y PaO₂/FiO₂ tras 1 hora de terapia ⁽⁴³⁷⁾, disnea progresiva tras la resolución de la fiebre ⁽⁴⁷⁾, mayor gravedad al ingreso ^(47,188,436) y presencia de cáncer metastásico ⁽⁴³⁶⁾, se han relacionado de forma significativa con la mortalidad.

Al igual que ocurre con el resultado de la terapia, también se han objetivado una relación entre mortalidad y algunos parámetros analíticos generales, como en la serie de Nicolini ⁽⁴³⁷⁾, en la cual el nivel de LDH fue uno de los factores predictores de mortalidad hospitalaria.

Se ha hipotetizado durante los últimos años, la relación entre un retraso en la intubación en el grupo de pacientes con fracaso de la VNI y un peor pronóstico, afectando sobre todo a los pacientes sin patología respiratoria previa. En nuestro trabajo, entre los pacientes intubados con IRA “de novo”, la duración de la VNI ha sido más corta entre los pacientes que fueron dados de alta vivos (21 horas) que en los fallecidos (52 horas), siendo

el resultado estadísticamente significativo. En este grupo de pacientes, la duración de la VNI previa a la intubación se asoció con un aumento de mortalidad, no observándose esta asociación en aquellos pacientes con patología respiratoria o cardíaca previa. Por tanto, el retraso en la intubación en pacientes con IRA “de novo” puede conllevar un aumento de mortalidad ^(253,316). Este hallazgo, puede ser controvertido, pues no se ha objetivado en otros estudios ⁽⁵⁰⁾, pero puede tener implicaciones importantes ya que refuerza la idea de la necesidad de intubación precoz sin retraso en aquellos pacientes en los que la VNI no mejora de forma significativa la situación respiratoria en las primeras horas de terapia ⁽⁵⁰⁾. Concluimos que si los predictores de fracaso están presentes, evitar el retraso en la intubación de pacientes con IRA “de novo” puede potencialmente disminuir la mortalidad.

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 la IRA secundaria a NACG 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. Pero, es posible que las dificultades logísticas que implicaría realizar un estudio multicéntrico para conseguir un número suficiente de pacientes y la utilización de un protocolo homogéneo de utilización de la terapia ventilatoria haga muy poco probable su realización.
- En segundo lugar, este trabajo ha sido realizado en un centro y una UCI con una amplia experiencia en ventilación no invasiva. Esto puede dificultar la extrapolación de los resultados a otros centros o áreas hospitalarias con menos experiencia o recursos que la nuestra.
- En tercer lugar, el estudio ha sido realizado con el uso de ventiladores específicos para VNI, la gran mayoría de pacientes con ventiladores considerados como “idóneos” para esta técnica. En muchos casos el tratamiento de los pacientes con IRA hipoxémica se realiza con ventiladores convencionales. Estos resultados podrían no corresponderse en otros ámbitos donde se utilicen este tipo de ventiladores.
- Finalmente, el análisis de los factores predictivos tanto para el resultado de la técnica ventilatoria como para supervivencia hospitalaria debe de contemplarse con cierta consideración crítica. Es casi seguro que algunas variables importantes no hayan sido estudiadas bien por desconocimiento o porque no son fáciles de medir en la clínica diaria en el paciente crítico. Sin embargo, las variables halladas como factores relacionados con el pronóstico son plausibles y están en consonancia con 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

VI. CONCLUSIONES

- La insuficiencia respiratoria aguda secundaria a neumonía grave adquirida en la comunidad puede ser tratada de forma efectiva mediante ventilación no invasiva, encontrando, en nuestra serie, una frecuencia de éxito elevada.
- Las complicaciones derivadas del uso de la ventilación no invasiva son frecuentes, siendo en su mayoría poco graves, encontrando como principal complicación en nuestra serie, la lesión cutánea secundaria a la presión de la mascarilla sobre los puntos faciales de apoyo.
- Los factores independientes predictivos de fracaso de la ventilación no invasiva en los pacientes con neumonía grave son:
 - El aumento del infiltrado radiológico a las 24-48 horas del ingreso
 - La presencia de empiema
 - El empeoramiento de la frecuencia respiratoria a la hora de iniciada la terapia
 - La $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ al inicio de la ventilación no invasiva
 - La gravedad de la disfunción multiorgánica medida mediante el índice SOFA
 - La no mejoría en la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ a la hora de iniciada la terapia
- Los factores independientes predictivos de mortalidad hospitalaria en los pacientes con neumonía grave son:
 - La gravedad de la disfunción multiorgánica medida mediante el índice SOFA
 - La presencia de orden de no intubación
 - La edad
 - El aumento del infiltrado radiológico a las 24-48 horas del ingreso
 - La procedencia de planta frente a urgencias
 - El fracaso del soporte ventilatorio no invasivo

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):388–416.
2. Brito V, Niederman MS. Healthcare-associated pneumonia is a heterogeneous disease, and all patients do not need the same broad-spectrum antibiotic therapy as complex nosocomial pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*. 2009;22:316–325.
3. Menendez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodriguez de Castro F. Community Acquired Pneumonia. New Guidelines of the Spanish Society of Chest diseases and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2010;46(10):543–558.
4. Díez JM, Alós JI, Alvarez CJ, Gallardo J, Jareño J, Orden B, et al. Neumonía adquirida en la comunidad del adulto: diagnóstico, valoración y tratamiento. Documento de Consenso. *Rev Patol Respir*. 2010;13(1):105–124.
5. Pachon J, Alcántara JD, Cordero E, Lama C, Rivero A. Estudio y tratamiento de las neumonías de adquisición comunitaria en adultos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:350–357.
6. Trotter CL, Stuart JM, George R, Miller E. Increasing hospital admissions for pneumonia, England. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:727–733.
7. Mortensen EM, Kapoor WN, Chang CC, Fine MJ. Assessment of mortality after long-term follow-up of patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1617–1624.
8. Woodhead M, Welch CA, Harrison DA, Bellingan G, Ayres JG. Community-acquired pneumonia on the intensive care unit: secondary analysis of 17,869 cases in the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care*. 2006;10 Suppl 2:S1.
9. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012;67:71–79.
10. Ruiz M, Ewig S, Torres A, Arancibia F, Marco F, Mensa J, et al. Severe Community-acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:923–929.
11. Pascual FE, Matthay MA, Bacchetti P, Wachter RM. Assessment of prognosis in patients with community-acquired pneumonia who require mechanical ventilation. *Chest*. 2000;117:503–512.

12. Brown SM, Dean NC. Defining and predicting severe community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis.* 2010;23:158–164.
13. Singanayagam A, Chalmers JD, Hill AT. Severity assessment in community-acquired pneumonia: a review. *QJM.* 2009;102(6):379–388.
14. Oosterheert JJ, Bonten MJ, Hak E, Schneider MM, Hoepelman AI. Severe community-acquired pneumonia: what's in a name? *Curr Opin Infect Dis.* 2003;16(2):153–159.
15. Niederman MS. How do we optimize outcomes for patients with severe community-acquired pneumonia? *Intensive Care Med.* 2002;28(8):1003–1005.
16. Buising KL, Thursky KA, Black JF, MacGregor L, Street AC, Kennedy MP, Brown GV. A prospective comparison of severity scores for identifying patients with severe community acquired pneumonia: reconsidering what is meant by severe pneumonia. *Thorax.* 2006;61(5):419–424.
17. Musher DM, Thorner AR. Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med.* 2014;371(17):1619–1628.
18. Alvarez-Lerma F, Cisneros JM, Fernández-Viladrich P, León C, Miró JM, Pachón J, et al. Indicaciones de ingreso en el servicio de medicina intensiva de pacientes con infecciones graves. *Enf Infec Microbiol Clin.* 1998;16(9):423–430.
19. Restrepo MI, Mortensen EM, Velez JA, Frei C, Anzueto A. A comparative study of community-acquired pneumonia patients admitted to the ward and the ICU. *Chest.* 2008;133(3):610–617.
20. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44(Suppl 2):S27–S7.
21. Rodríguez de Castro C, Solé Violan J. Neumonía adquirida en la comunidad. In: Perezacua Clamagirand C, ed. *Tratado de Medicina Interna. Tomo I.* Barcelona: Ariel; 2005:1253–1254.
22. Pachón J, Alcántara JDD, Cordero E, Camacho , Lama , Rivero A. Estudio y tratamiento de las neumonías de adquisición comunitaria en adultos. *Med Clin (Barc).* 2009;133(2):63–73.
23. Thomas M, File Jr. Community-acquired pneumonia. *Lancet.* 2003;362:1991-2001.
24. Álvarez FJ, del Castillo D, García A, Romero B, del Rey JJ, Soto G et al. Estudio prospectivo de 221 neumonías adquiridas en la comunidad seguidas de forma

- ambulatoria. Etiología y evolución clinicorradiológica. *Med Clin (Barc)*. 2001;116:161–166.
25. Meseguer MA, Cacho JB, Oliver A, Puig de la Bellacasa J. Diagnóstico microbiológico de las infecciones bacterianas del tracto respiratorio inferior. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26(7):430–436.
 26. Fuentes MA, Sarduy MA, Cinta DE, Presno MC, Barnes JA, Pérez JA. Neumonías adquiridas en la comunidad. *Rev Cuba Med Gen Integr*. 2013;29(67):202–213.
 27. Metha R, Niederman M. Neumonía infecciosa aguda. In: Irwin R, Rippe J, eds. *Medicina Intensiva*. Marban SL; 2003:862–885.
 28. Guyton AC, Hall JE. Insuficiencia respiratoria: fisiopatología, diagnóstico, oxigenoterapia. In: *Tratado de Fisiología Médica*. 9ª ed. McGraw-Hill. Interamericana; 1996:583.
 29. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;(336):243–50.
 30. Macfarlane J. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *Thorax*. 2001;56(suppl. IV):1–64.
 31. Lim WS, Van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58:377–382.
 32. Yandiola PPE, Capelastegui A, Quintana J, Diez R, Gorordo I, Bilbao A, et al. Prospective comparison of severity scores for predicting clinically relevant outcomes for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2009;135:1572–1579.
 33. Ewig S, de Roux A, Bauer T, García E, Mensa J, Niederman M, et al. Validation of predictive rules and indices of severity for community acquired pneumonia. *Thorax*. 2004;59:421–427.
 34. Aujesky D, Auble TE, Yealy DM, Stone RA, Obrosky DS, Meehan TP, et al. Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community-acquired pneumonia. *Am J Med*. 2005;118(4):384–392.
 35. Liapikou A, Ferrer M, Polverino E, Balasso V, Esperatti M, Piner R, et al. Severe community-acquired pneumonia: Validation of the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Guidelines to Predict an Intensive Care Unit Admission. *Clin Infect Dis*. 2009;48:377–385.

36. Charles PG, Wolfe R, Whitby M, Fine MJ, Fuller AJ, Stirling R, et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2008;47:375–384.
37. España P, Capelastegui A, Gorordo I, Esteban C, Oribe M, Ortega M, et al. Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(11):1249–1256.
38. Rello J, Rodríguez A, Lisboa T, Gallego M, Lujan M, Wunderink R. PIRO score for community-acquired pneumonia: a new prediction rule for assessment of severity in intensive care unit patients with community-acquired pneumonia. *Crit Care Med*. 2009;37(2):456–462.
39. Mira JP, Max A, Burgel PR. The role of biomarkers in community-acquired pneumonia: predicting mortality and response to adjunctive therapy. *Crit Care*. 2008;12(6):s5.
40. Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA, Yealy DM, Kong L, Martino M, et al. Risk Prediction With Procalcitonin and Clinical Rules in Community-Acquired Pneumonia. *Ann Emerg Med*. 2008;52(1):48-58.
41. Menéndez R, Martínez R, Reyes S, Mensa J, Filella X, Marcos MA, et al. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2009;64:587–591.
42. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C et al. PRORATA trial group. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9713):463–474.
43. Angus DC, Marrie TJ, Obrosky DS, Clermont G, Dremsizov TT, Coley C, et al. Severe community-acquired pneumonia: use of intensive care services and evaluation of American and British Thoracic Society Diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(5):717–723.
44. Almirall J, Bolívar I, Balanzó X, González CA. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: a population-based case-control study. *Eur Respir J*. 1999;13(2):349–355.
45. Georges H, Leroy O, Vandebussche C, Guery B, Alfandari S, Tronchon L, Beaucaire G. Epidemiological features and prognosis of severe community-acquired pneumococcal pneumonia. *Intensive Care Med*. 1999;25(2):198–206.
46. Rello J, Rodríguez A, Ibañez P, Socías L, Cebrian J, Marques A, et al. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1)v in Spain. *Crit Care*. 2009;13(5):R148.

47. Bai L, Gu L, Cao B, Zhai XL, Lu M, Lu Y, et al. Clinical features of pneumonia caused by 2009 influenza A(H1N1) virus in Beijing, China. *Chest*. 2011;139(5):1156–1164.
48. Belenguer-Muncharaz A, Reig-Valero R, Altaba-Tena S, Casero-Roig P, Ferrándiz-Sellés A. Utilización de la ventilación mecánica no invasiva en neumonía grave por virus H1N1. *Med Intensiva*. 2011;35(8):470–477.
49. Brink M, Hagberg L, Larsson A, Gedeberg R. Respiratory support during the influenza A (H1N1) pandemic flu in Sweden. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56(8):976–986.
50. Masclans JR, Pérez M, Almirall J, Lorente L, Marqués A, Socias L, et al. Early non-invasive ventilation treatment for severe influenza pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(3):249–256.
51. Nicolini A, Tonveronachi E, Navalesi P, Antonelli M, Valentini I, Melotti RM, et al. Effectiveness and predictors of success of noninvasive ventilation during H1N1 pandemics: A multicenter study. *Minerva Anesthesiol*. 2012;78(12):1333–1340.
52. Timenetsky KT, Aquino SH, Saghabi C, Taniguchi C, Silvia CV, Correa L, et al. High success and low mortality rates with non-invasive ventilation in influenza A H1N1 patients in a tertiary hospital. *BMC Res Notes*. 2011;4(1):375.
53. Zhang P, Li X, Cao B, Yang SG, Liang LR, Gu L, et al. Clinical features and risk factors for severe and critical pregnant women with 2009 pandemic H1N1 influenza infection in China. *BMC Infect Dis*. 2012;12:29.
54. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest*. 2000;118:146–155.
55. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le JI, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009;64(Suppl 3):iii1–55.
56. Arancibia F, Bauer TT, Ewig S, Mensa J, Gonzalez J, Niederman MS, et al. Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and pseudomonas aeruginosa: incidence, risk, and prognosis. *Arch Intern Med*. 2002;162(16):1849–1858.
57. Rubinstein E, Kollef MH, Nathwani D. Pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2008;46(Suppl 5):S378–385.

-
58. Laterre PF, Garber G, Levy H, Wunderink R, Kinasewitz GT, Sollet JP, et al. Severe community-acquired pneumonia as a cause of severe sepsis: data from the PROWESS study. *Crit Care Med.* 2005;33(5):952–961.
 59. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008;358:111–124.
 60. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008;36(1):296–327.
 61. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, La Rosa SP, Dhainaut JF, López-Rodríguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001;344:699–709.
 62. Angus DC, Van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013;369:840–851.
 63. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut JF, Douglas IS, Finfer S, et al. Drotrecogin Alfa (Activated) in Adults with Septic Shock. *N Engl J Med.* 2012;366:2055–2064.
 64. American Thoracic Society International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: Noninvasive Positive Pressure Ventilation in. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(1):283–291.
 65. Laterre PF. Severe community acquired pneumonia update: mortality, mechanisms and medical intervention. *Crit Care.* 2008;12(Suppl 6):S1.
 66. Garau J, Baquero F, Pérez-Trallero E, Pérez JL, Martín-Sánchez AM, García-Rey C, et al. Factors impacting on length of stay and mortality of community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14:322–329.
 67. Levy MM. Pathophysiology of Oxygen Delivery in Respiratory Failure. *Chest.* 2005;128(5 Suppl 2):547–553.
 68. Robles JP, Calvo A, Martínez MV, Rodríguez E, Rodríguez JL. Interpretación de la gasometría arterial en patologías respiratorias agudas y en las agudizaciones de procesos crónicos. 2011;10(88):5965–5968.
 69. Roussos C, Koutsoukou A. Respiratory failure. *Eur Respir J.* 2003;22(Supplement 47):3s–14s.
 70. Fishman's. *Pulmonary diseases and disorders*. 4th edition. McGraw-Hill; 2008: 2008-2948.

71. Vincent JL, Zambon M. Why do patients who have acute lung injury/acute respiratory distress syndrome die from multiple organ dysfunction syndrome? Implications for management. *Clin Chest Med.* 2006;27(4):725–731; abstract x–xi.
72. Chatila W, Nugent T, Vance G, Gaughan J, Criner GJ. The effects of high-flow vs low-flow oxygen on exercise in advanced obstructive airways disease. *Chest.* 2004;126(4):1108–1115.
73. Sztrymf B, Messika J, Bertrand F, Hurel D, Leon R, Dreyfuss D RJ, et al. Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: a prospective pilot study. *Intensive Care Med.* 2011;37(11):1780–1786.
74. Carratalá JM, Llorens P, Brouzet B, Albert AR, Fernández-Cañadas JM, Carbajosa J, et al. High-Flow therapy via nasal cannula in acute heart failure. *Rev española Cardiol.* 2011;64(8):723–725.
75. Dysart K, Miller TL, Wolfson MR, Shaffer TH. Research in high flow therapy: mechanisms of action. *Respir Med.* 2009;103(10):1400–1405.
76. Roca O, Riera J, Torres F, Masclans JR. High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure. *Respir Care.* 2010;55(4):408–413.
77. Ritchie JE, Williams AB, Gerard C, Hockey H. Evaluation of a humidified nasal high-flow oxygen system, using oxygraphy, capnography and measurement of upper airway pressures. *Anaesth Intensive Care.* 2011;39(6):1103–1110.
78. Kernick J, Magarey J. What is the evidence for the use of high flow nasal cannula oxygen in adult patients admitted to critical care units? A systematic review. *Aust Crit Care.* 2010;23(2):53–70.
79. Ricard JD. High Flow nasal oxygen in acute respiratory failure. *Minerva Anestesiol.* 2012;78(7):836–841.
80. Rello J, Pérez M, Roca O, Poulakou G, Souto J, Laborda C, et al. High-flow nasal therapy in adults with severe acute respiratory infection: A cohort study in patients with 2009 influenza A/H1N1v. *J Crit Care.* 2012;27(5):434–439.
81. Cuquemelle E, Pham T, Papon JF, Louis B, Danin PE, Brochard L. Heated and humidified high-flow oxygen therapy reduces discomfort during hypoxemic respiratory failure. *Respir Care.* 2012;57(10):1571–1577.
82. Pierson DJ. Indications for mechanical ventilation in adults with acute respiratory failure. *Respir Care.* 2002;47:249–262.
83. Sigillito RJ, DeBlieux PM. Evaluation and initial management of the patient in respiratory distress. *Emerg Med Clin North Am.* 2003;21(2):239–258.

-
84. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(7):867–903.
 85. Hess DR. Noninvasive positive-pressure ventilation and ventilator-associated pneumonia. *Respir Care.* 2005;50(7):924–9; discussion 929–931.
 86. Antonelli M, Conti G, Rocco M, Bufi M, De Blasi RA, Vivino G, et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med.* 1998;339(7):429–435.
 87. Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple System Organ Failure. Is Mechanical Ventilation a Contributing Factor? *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1721–1725.
 88. Pinhu L, Whitehead T, Evans T, Griffiths M. Ventilator-associated lung injury. *Lancet.* 2003;361:332–340.
 89. Pingleton SK. Complications of acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis.* 1988;137:1463–1493.
 90. Zwillich CW, Pirson DJ, Creagh CE, Sutton FD, Schatz E, Petty TL. Complications of assisted ventilation. *Am J Med.* 1974;57:161–170.
 91. Stauffer JL, Olson DE, Petty TL. Complications and consequences of endotracheal intubation and tracheotomy. A prospective study of 150 critically ill adult patients. *Am J Med.* 1981;70(1):65–76.
 92. Girou E, Schortgen F, Delclaux C, Brun-Buisson C, Blot F, Lefort Y, et al. Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA.* 2000;284(18):2361–2367.
 93. Hess DR, Fessler HE. Should Noninvasive Positive-Pressure Ventilation Be Used in All Forms of Acute Respiratory Failure? *Respir Care.* 2007;52(5):568–578.
 94. Gómez Grande ML, Esquinas Rodríguez AM. Ventilación no invasiva en las Unidades de Cuidados Intensivos. Parte I: Fundamentos e interfase. *Enferm Intensiva.* 2007;18:187–195.
 95. Vincent JL, Sakr y, Ranieri VM. Epidemiology and outcome of acute respiratory failure in intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2003;31(4 Suppl):S296–299.
 96. Lewandowski K, Metz J, Deutschmann C, Preiss H, Kuhlen R, Artigas A, et al. Incidence, Severity, and Mortality of Acute Respiratory Failure in Berlin, Bermany. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(4):1121–1125.

97. Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, Aardal S, Thorsteinsson A, Frostell CG, et al. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. The ARF Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(6):1849–1861.
98. Li G, Malinchoc M, Cartin-Ceba R, Venkata CV, Kor DJ, Peters SG, et al. Eight-year trend of acute respiratory distress syndrome: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(1):59–66.
99. Villar J, Blanco J, Añón JM, Santos-Bouza A, Blanch L, Ambrós A, et al. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med*. 2011;37(12):1932–1941.
100. Delerme S, Ray P. Acute respiratory failure in the elderly: diagnosis and prognosis. *Age Ageing*. 2008;37(3):251–7.
101. Roupie E, Lepage E, Wysocki M, Fagon JY, Chastre J, Dreyfuss D, et al. Prevalence, etiologies and outcome of the acute respiratory distress syndrome among hypoxemic ventilated patients. *Intensive Care Med*. 1999;25(9):920–929.
102. Flaatten H, Gjerde S, Guttormsen AB, Haugen O, Hoivik T, Onarheim H, et al. Outcome after acute respiratory failure is more dependent on dysfunction in other vital organs than on the severity of the respiratory failure. *Crit Care*. 2003;7(4):R72.
103. Schortgen F, Follin A, Piccari L, Roche-Campo F, Carteaux G, Taillandier-Heriché E, et al. Results of noninvasive ventilation in very old patients. *Ann Intensive Care*. 2012;2(1):5.
104. Lewandowski K. Contributions to the epidemiology of acute respiratory failure. *Crit Care*. 2003;7(4):288–290.
105. Zambon M, Vincent JL. Mortality rates for patients with acute lung injury/ARDS have decreased over time. *Chest*. 2008;133(5):1120–1127.
106. Phua J, Badia JR, Adhikari NK, Friedrich JO, Fowler RA, Singh JM, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(3):220–227.
107. Sobradillo V, Miravittles M, Jiménez CA, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF, et al. Estudio Epidemiológico de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en España (IBERPOC): prevalencia de síntomas respiratorios crónicos y limitación del flujo aéreo. *Arch Bronconeumol*. 1999;35:159–166.
108. Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF. Geographic Variations in Prevalence and Underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest*. 2000;118(4):981–989.

-
109. OMS. Estadísticas sanitarias mundiales. 2008.
 110. 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(7):1610–5.
 111. Connors AF, Dawson NV, Thomas C, Marrell FE, Desbiens S, Fulkerson WJ.. Outcomes Following Acute Exacerbation of Severe Chronic Obstructive Lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;(154):959–967.
 112. Dalziel J. On sleep and apparatus for promoting artificial respiration. *Br Assoc Adv Sci*. 1838;1:27.
 113. Drinker P, Shaw LA. An apparatus for the prolonged administration of VM. I.Design for adults and children. *J Clin Invest*. 1929;7(2):229–247.
 114. Woollam CH. The development of apparatus for intermittent negative pressure respiration. (2) 1919-1976, with special reference to the development and uses of cuirass respirators. *Anaesthesia*. 1976;31(5):666–685.
 115. Hodes. Treatment of FRA in poliomyelitis. In: Poliomyelitis: papers and discussions presented at the Third International Poliomyelitis Conference. *Philadelphia: Lippincott*. 1955:91–113.
 116. Adamson JP, Lewis L, Stein JD. Application of abdominal pressure for artificial respiration. *JAMA*. 1959;169(14):1613–1617.
 117. Lassen. The epidemic of poliomyelitis in Copenhagen, 1952. *Proc RSoc Med*. 1954;47(1):67–71.
 118. Motley HL, Lang LP, Gordon B. Use of intermittent positive pressure breathing combined with nebulization in pulmonary disease. *Am J Med*. 1948;5(6):853–856.
 119. Barach AL, Martin J, Eckman M. Positive pressure respiration and its application to the treatment of acute pulmonary edema. *Ann Intern Med*. 1938;12(6):754–795.
 120. Curtis JK, Liska AP, Rasmussen HK, Cree EM. IPPB therapy in chronic obstructive pulmonary diseases; an evaluation of long-term home treatment. *JAMA*. 1966;206:1037–1040.
 121. Klein G, Ruble KH, Matthys H. Long-term oxygen therapy vs. IPPB therapy in patients with COLD and respiratory insufficiency: survival and pulmonary hemodynamics. *Eur J Respir Dis*. 1986;69:409–415.

122. The Intermittent Positive Pressure Breathing Trial Group. Intermittent positive pressure breathing therapy of chronic obstructive pulmonary disease. A clinical trial. *Ann Intern Med.* 1983;99:612–620.
123. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet.* 1981;1:862–865.
124. Mehta S, Hill NS. State of the Art Noninvasive Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(2):540–577.
125. Hotchkiss JR, Marini JJ. Noninvasive ventilation: An emerging supportive technique for the emergency department. *Ann Emerg Med.* 1998;32(4):470–479.
126. Duke GJ, Bersten AD. Non Invasive Ventilation for Adult Acute Respiratory Failure. Part I. *Crit Care Resusc.* 1999;1(2):187–198.
127. Duke GJ, Bersten AD. Non Invasive Ventilation for Adult Acute Respiratory Failure. Part II. *Crit Care Resusc.* 1999;1(2):199–210.
128. Rabatin JT, Gay PC. Noninvasive ventilation. *Mayo Clin Proc.* 1999;74(8):817–820.
129. Antonelli M, Conti G. Noninvasive positive pressure ventilation as treatment for acute respiratory failure in critically ill patients. *Crit Care.* 2000;4(1):15–22.
130. Jasmer RM, Matthay MA. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *J Clin Monit Comput.* 2000;16(5-6):403–408.
131. Acton RD, Hotchkiss JR, Dries DJ. Noninvasive ventilation. *J Trauma.* 2002;53(3):593–601.
132. Schönhofer B, Sortor-Leger S. Equipment needs for noninvasive mechanical ventilation. *Eur Respir J.* 2002;20(4):1029–1036.
133. Brochard L. Mechanical ventilation: invasive versus noninvasive. *Eur Respir J.* 2003;22(Supplement 47):31s–37s.
134. Antonelli M, Pennisi MA, Conti G. New advances in the use of noninvasive ventilation for acute hypoxaemic respiratory failure. *Eur Respir J.* 2003;22(Supplement 42):65s–71s.
135. Antonelli M, Pennisi MA, Montini L. Clinical review: Noninvasive ventilation in the clinical setting-experience from the past 10 years. *Crit Care.* 2005;9(1):98–103.

-
136. Caples SM, Gay PC. Noninvasive positive pressure ventilation in the intensive care unit: A concise review. *Crit Care Med*. 2005;33(11):2651–2658.
 137. Linton DM. Cuirass ventilation: a review and update. *Crit Care Resusc*. 2005;7(1):22–8.
 138. Majid A, Hill NS. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11(1):77–81.
 139. Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet*. 2009;374(9685):250–259.
 140. Chang AY, Marsh S, Smith N, Neill A. Long-term community non-invasive ventilation. *Intern Med J*. 2010;40(11):764–71.
 141. Chen H, Liang BM, Xu ZB, Tang YJ, Wang K, Xiao J, et al. Long-term non-invasive positive pressure ventilation in severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. 2011;124(23):4063–4070.
 142. Saeed T, Patel S. Use of non invasive ventilation to avoid re-intubation in myasthenia gravis; a case report and review of literature. *J Pak Med Assoc*. 2011;61(3):293–295.
 143. Sumner K, Yadegafar G. The utility and futility of non-invasive ventilation in non-designated areas: can critical care outreach nurses influence practice? *Intensive Crit Care Nurs*. 2011;27(4):211–217.
 144. Salvadè I, Domenighetti G, Jolliet P, Maggiorini M, Rothen H. Perception of non-invasive ventilation in adult Swiss intensive care units. *Swiss Med Wkly*. 2012;142.
 145. Ferrer M, Torres A. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Curr Opin Crit Care*. 2015;21(1):1-6.
 146. BTS guideline. International Consensus Conference in Intensive Care Medicine: Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Acute Respiratory Failure. *Thorax*. 2002;57:192–211.
 147. Disease L, Report C. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation-a consensus conference report. *Chest*. 1999;116:521–534.
 148. Sinuff T, Cook DJ, Keenan SP, Burns KE, Adhikari NK, Rocker GM, et al. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure near the end of life. *Crit Care Med*. 2008;36(3):789–794.

149. Schönhofer B, Kuhlen R, Neumann P, Westhoff M, Berndt C, Sitter H. Clinical Practice Guideline: Non-Invasive Mechanical Ventilation as Treatment of Acute Respiratory Failure. *Dtsch Arztebl Int.* 2008;105(24):424–433.
150. Keenan SP, Sinuff T, Burns KE, Muscedere J, Kutsogiannis J, Mehta S, et al. Clinical practice guidelines for the use of noninvasive positive-pressure ventilation and noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting. *CMAJ.* 2011;183(3):E195–214.
151. Pierson DJ. History and Epidemiology of Noninvasive Ventilation in the Acute-Care Setting. *Respiratory Care.* 2009;54:40–52.
152. Maheshwari V, Paioli D, Rothaar R, Hill N. Utilization of Noninvasive Ventilation in Acute Care Hospitals. *Chest.* 2006;129:1226-1233.
153. 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(10):2298–2302.
154. Metnitz PG, Metnitz B, Moreno RP, Bauer P, Del Sorbo L, Hoermann C, et al. Epidemiology of mechanical ventilation: analysis of the SAPS 3 database. *Intensive Care Med.* 2009;35(5):816–825.
155. Linko R, Okkonen M, Pettilä V, Perttilä J, Parviainen I, Roukonen E, et al. Acute respiratory failure in intensive care units. FINNALI: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2009;35(8):1352–1361.
156. Fernández-Vivas M, González-Díaz G, Caturla-Such J, Delgado-Vílchez FJ, Serrano-Simón JM, Carrillo-Alcaraz A, et al. Utilización de la ventilación no invasiva en la insuficiencia respiratoria aguda. Estudio multicéntrico en unidades de cuidados intensivos. *Med Intensiva.* 2009;33(4):153–160.
157. Crimi C, Noto A, Princi P, Esquinas A, Nava S. A European survey of noninvasive ventilation practices. *Eur Respir J.* 2010;36(2):362–369.
158. Templier F, Labastire L, Pes P, Berthier F, Le Conte P, Thys F. Noninvasive ventilation use in French out-of-hospital settings: a preliminary national survey. *Am J Emerg Med.* 2012;30(5):765–9.
159. Roberts CM, Stone RA, Buckingham RJ, Pursey NA, Lowe D. Acidosis, non-invasive ventilation and mortality in hospitalised COPD exacerbations. *Thorax.* 2011;66(1):43–8.
160. Kallet RH, Diaz JV. The physiologic effects of noninvasive ventilation. *Respir Care.* 2009;54(1):102–15.

-
161. Brochard L, Isabey D, Piquet J, Amaro P, Mancebo J, Messadi AA, et al. Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask. *N Eng J Med*. 1990;323(22):1523-1530.
 162. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(6):1799–1806.
 163. Bott J, Carroll MP, Conway JH, Keilty SE, Ward EM, Brown AM, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet*. 1993;341(8860):1555-1557.
 164. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2000;355(9219):1931–1935.
 165. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FSF. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ Br Med J*. 2003;326:185.
 166. Ram FSF, Picot J, Lightowler J, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2004:CD004104.
 167. Eriksen N, Vestbo J. Management and survival of patients admitted with an exacerbation of COPD: comparison of two Danish patient cohorts. *Clin Respir J*. 2010;4(4):208–14.
 168. Carrey Z, Gottfried SB, Levy RD. Ventilatory muscle support in respiratory failure with nasal positive pressure ventilation. *Chest*. 1990;97(1):150–158.
 169. Meduri GU, Conoscenti CC, Menashe P, Nair S. Noninvasive face mask ventilation in patients with acute respiratory failure. *Chest*. 1989;95(4):865-870.
 170. 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(5):1371-1376.
 171. Meduri GU, Turner RE, Abou-Shala N, Wunderink R, Tolley E. Noninvasive positive pressure ventilation via face mask. *Chest*. 1996;109(1):179-193.
 172. Wysocki M, Tric L, Wolff MA, Gertner J, Millet H, Herman B. Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. *Chest*. 1993;103(3):907-913.

173. 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(2):385-391.
174. Cuvelier A, Muir JF. Noninvasive ventilation and obstructive lung diseases. *Eur Respir J*. 2001;17(6):1271-1281.
175. Belman MJ, Soo Hoo GW, Kuei JH, Shadmehr R. Efficacy of positive vs negative pressure ventilation in unloading the respiratory muscles. *Chest*. 1990;98(4):850-856.
176. Nava S, Ambrosino N, Rubini F, Fraccia C, Rampulla C, Torri G, et al. Effect of nasal pressure support ventilation and external PEEP on diaphragmatic activity in patients with severe stable COPD. *Chest*. 1993;103(1):143-150.
177. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive Ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 1995;333(13):817-822.
178. Marino W. Intermittent volume cycled mechanical ventilation via nasal mask in patients with respiratory failure due to COPD. *Chest*. 1991;99(3):681-684.
179. Benhamou D, Girault C, Faure C, Portier F, Muir JF. Nasal Mask Ventilation in Acute Respiratory Failure. Experience in elderly patients. *Chest*. 1992;102(3):912-917.
180. 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(5):387-394.
181. Fernandez R, Blanch L, Valles J, Baigorri F, Artigas A. Pressure support ventilation via face mask in acute respiratory failure in hypercapnic COPD patients. *Intensive Care Med*. 1993;19(8):456-461.
182. Confalonieri M, Aiolfi S, Gandola L, Scartabellati A, Della Porta R, Parigi P. Severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease treated with BiPAP by nasal mask. *Respiration*. 1994;61(6):310-316.
183. 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(10):1048-1050.
185. Turgay C, Sungur M, Ceyhan B, Karakurt S. Comparison of Noninvasive Positive Medical Therapy in Hypercapnic Acute Respiratory Failure. *Chest*. 1998;114:1636-1642.

-
185. Elliott MW, Steven MH, Phillips GD, Branthwaite MA. Non-invasive mechanical ventilation for acute respiratory failure. *BMJ*. 1990;300:358–360.
 186. 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(3):775–782.
 187. 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(2):445-454.
 188. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, Gonzalez G, Alarcon A, Torres A. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(12):1438–44.
 189. Delclaux C, L’Her E, Alberti C, Mancebo J, Abrouq F, Conti G, et al. Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;284(18):2352-2360.
 190. Lin M, Yang YF, Chiang HT, Chang MS, Chiang BN, Cheitin MD. Reappraisal of Continuous Positive Airway Pressure Therapy in Acute Cardiogenic Pulmonary Edema. Short-term results and long-term follow up. *Chest*. 1995;107(5):1379-1386.
 191. Masip J, Betbesé AJ, Páez J, Vecilla F, Cañizares R, Padró J, et al. Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: A randomised trial. *Lancet*. 2000;356(9248):2126–2132.
 192. Nava S, Carbone G, DiBattista N, Bellone A, Baiardi P, Cosentini R, et al. Noninvasive ventilation in cardiogenic pulmonary edema: a multicenter randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(12):1432–1437.
 193. Nadar S, Prasad N, Taylor RS, Lip GY. Positive pressure ventilation in the management of acute and chronic cardiac failure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2005;99(2):171–185.
 194. Thorens JB, Ritz M, Reynard C, Righetti A, Vallotton M, Favre H, et al. Haemodynamic and endocrinological effects of noninvasive mechanical ventilation in respiratory failure. *Eur Respir J*. 1997;10(11):2553–2559.
 195. Philip-Joët FF, Paganelli FF, Dutau HL, Saadjian AY. Hemodynamic effects of bilevel nasal positive airway pressure ventilation in patients with heart failure. *Respiration*. 1999;66(2):136–143.

196. Bendjelid K, Schütz N, Suter PM, Fournier G, Jacques K, Fareh S, et al. Does continuous positive airway pressure by face mask improve patients with acute cardiogenic pulmonary edema due to left ventricular diastolic dysfunction? *Chest*. 2005;127(3):1053–1058.
197. Scala R, Naldi M. Ventilators for noninvasive ventilation to treat acute respiratory failure. *Respir Care*. 2008;53(8):1054–1080.
198. Chatburn RL. Which ventilators and modes can be used to deliver noninvasive ventilation? *Respir Care*. 2009;54(1):85–101.
199. Rabec C, Rodenstein D, Leger P, Rouault S, Perrin C, Gonzalez-Bermejo J. Ventilator modes and settings during non-invasive ventilation: effects on respiratory events and implications for their identification. *Thorax*. 2011;66(2):170–178.
200. Katz JA, Marks JD. Inspiratory work with and without continuous positive airway pressure in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology*. 1985;63(6):598-607.
201. Rasanen J, Vaisanen IT, Heikkila J. Acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and respiratory failure. The effects of continuous positive airway pressure. *Chest*. 1985;87(2):158-162.
202. Masip J. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Curr Opin Crit Care*. 2008;14(5):531–535.
203. Lim TK. Effect of nasal-cpap on patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Singapore Med J*. 1990;31(3):233-237.
204. Sassoon CS, Lodia R, Rheeman CH, Kuei JH, Light RW, Mahutte CK. Inspiratory muscle work of breathing during flow-by, demand-flow, and continuous-flow systems in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(5):1219-1222.
205. Templier F, Dolveck F, Baer M, Chauvin M, Fletcher D. “Boussignac” continuous positive airway pressure system: practical use in a prehospital medical care unit. *Eur J Emerg Med*. 2003;10(2):87–93.
206. 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(6):1094–9.
207. Ferrero G. Modos ventilatorios en ventilación no invasiva. *Rev Chil Enf Respir*. 2008;(24):240–250.

-
208. Appendini L, Patessio A, Zanaboni S, Carone M, Gukov B, Donner CF, et al. Physiologic effects of positive end-expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(5):1069–1076.
 209. Levy RD, Bradley TD, Newman SL, Macklem PT, Martin JG. Negative pressure ventilation. Effects on ventilation during sleep in normal subjects. *Chest.* 1989;95(1):95-99.
 210. 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(6):1656-1662.
 211. Corrado A, Confalonieri M, Marchese S, Mollica C, Villella G, Gorini M, et al. Iron lung vs mask ventilation in the treatment of acute on chronic respiratory failure in COPD patients: a multicenter study. *Chest.* 2002;121(1):189–195.
 212. Corrado A, Gorini M, Melej R, Baglioni S, Mollica C, Villella G, et al. Iron lung versus mask ventilation in acute exacerbation of COPD: a randomised crossover study. *Intensive Care Med.* 2009;35(4):648–655.
 213. Younes M. Proportional Assist Ventilation. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145(1):114-120.
 214. Ambrosino N, Rossi A. Proportional assist ventilation (PAV): a significant advance or a futile struggle between logic and practice? *Thorax.* 2002;57(3):272–276.
 215. Fernández-Vivas M, Caturla-Such J, González de la Rosa J, Acosta-Escribano J, Alvarez-Sánchez B, Cánovas-Robles J. Noninvasive pressure support versus proportional assist ventilation in acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2003;29(7):1126–1133.
 216. Rusterholtz T, Bollaert PE, Feissel M, Romano-Girard F, Harlay ML, Zaehringer M, et al. Continuous positive airway pressure vs. proportional assist ventilation for noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Intensive Care Med.* 2008;34(5):840–846.
 217. Suarez-Sipmann F, Pérez Márquez M, González Arenas P. Nuevos modos de ventilación: NAVA. *Med Intensiva.* 2008;32:398–403.
 218. Cammarota G, Olivieri C, Costa R, Vaschetto R, Colombo D, Turucz E, et al. Noninvasive ventilation through a helmet in postextubation hypoxemic patients: physiologic comparison between neurally adjusted ventilatory assist and pressure support ventilation. *Intensive Care Med.* 2011;37(12):1943–1950.

219. Piquilloud L, Tassaux D, Bialais E, Lambermont B, Sottiaux T, Roeseler J, et al. Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) improves patient-ventilator interaction during non-invasive ventilation delivered by face mask. *Intensive Care Med.* 2012;38:1624–1631.
220. Moerer O, Beck J, Brander L, Costa R, Quintel M, Slutsky AS, et al. Subject-ventilator synchrony during neural versus pneumatically triggered non-invasive helmet ventilation. *Intensive Care Med.* 2008;34(9):1615–1623.
221. Schmidt M, Dres M, Raux M, Deslandes-Boutmy E, Kindler F, Mayaux J, et al. Neurally adjusted ventilatory assist improves patient-ventilator interaction during postextubation prophylactic noninvasive ventilation. *Crit Care Med.* 2012;40:1738–1744.
222. Antonelli M, Conti G, Moro ML, Esquinas A, Gonzalez-Diaz G, Confalonieri M, et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med.* 2001;27(11):1718–1728.
223. Nava S, Navalesi P, Gregoretti C. Interfaces and humidification for noninvasive mechanical ventilation. *Respir Care.* 2009;54(1):71–84.
224. Girault C, Briel A, Benichou J, Hellot MF, Dachraoui F, Tamion F, et al. Interface strategy during noninvasive positive pressure ventilation for hypercapnic acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 2009;37(1):124–131.
225. Anton A, Tarrega J, Giner J, Guell 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. *2003;48(10):922–925.*
226. Navalesi P, Fanfulla F, Frigerio P, Gregoretti C, Nava S. Physiologic evaluation of noninvasive mechanical ventilation delivered with three types of masks in patients with chronic hypercapnic respiratory failure. *Crit Care Med.* 2000;28(6):1785-1790.
227. Kwok H, McCormack J, Cece R, Houtchens J, Hill NS. Controlled trial of oronasal versus nasal mask ventilation in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 2003;31(2):468–473.
228. Criner GJ, Travaline JM, Brennan KJ, Kreimer DT. Efficacy of a new full face mask for noninvasive positive pressure ventilation. *Chest.* 1994;106:1109–1115.
229. Antonelli M, Conti G, Pelosi P, Gregoretti C, Pennisi MA, Costa R, et al. New treatment of acute hypoxemic respiratory failure: noninvasive pressure support ventilation delivered by helmet-a pilot controlled trial. *Crit Care Med.* 2002;30(3):602–608.

-
230. Holanda MA, Reis RC, Freire G, Winkeler P, Castelo S, Fortaleza B. Influence of total face, facial and nasal masks on short-term adverse effects during noninvasive ventilation. 2009;35(2):164–173.
231. Chacur FH, Vilella Felipe LM, Fernandes CG, Lazzarini LC. The total face mask is more comfortable than the oronasal mask in noninvasive ventilation but is not associated with improved outcome. *Respiration*. 2011;82(5):426–430.
232. 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(3):519–526.
233. Ozsancak A, Sidhom SS, Liesching TN, Howard W, Hill NS. Evaluation of the total face mask for noninvasive ventilation to treat acute respiratory failure. *Chest*. 2011;139(5):1034–1041.
234. Fraticelli AT, Lellouche F, L'her E, Taillé S, Mancebo J, Brochard L. Physiological effects of different interfaces during noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2009;37(3):939–945.
235. Antonelli M, Pennisi MA, Pelosi P, Gregoretti C, Squadrone V, Rocco M, et al. Noninvasive positive pressure ventilation using a helmet in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a feasibility study. *Anesthesiology*. 2004;100(1):16–24.
236. Navalesi P, Costa R, Ceriana P, Carlucci A, Prinianakis G, Antonelli M, et al. Non-invasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients: Helmet versus facial mask. *Intensive Care Med*. 2007;33:74–81.
237. Bach JR, Alba AS, Bohatiuk G, Saporito L, Lee M. Mouth intermittent positive pressure ventilation in the management of postpolio respiratory insufficiency. *Chest*. 1987;91:859–864.
238. Bach JR, Alba AS, Saporito LR. Intermittent positive pressure ventilation via the mouth as an alternative to tracheostomy for 257 ventilator users. *Chest*. 1993;103:174–182.
239. Viroslav J, Rosenblatt R, Tomazevic SM. Respiratory management, survival, and quality of life for high-level traumatic tetraplegics. *Respir Care Clin N Am*. 1996;2:313–322.
240. Scala R. Ventilators for noninvasive mechanical ventilation. In: Antonio M. Esquinas editor. *Noninvasive Mechanical Ventilation. Theory, equipment and clinical applications*. Berlin: Springer-Verlag Berlin. 2010:27-38.
-

241. 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.
242. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:126–134.
243. Craven DE, Kunches LM, Kilinsky V, Lichtenberg DA, Make BJ, McCabe WR. Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis*. 1986;133:792–796.
244. Nourdine K, Combes P, Carton MJ, Beuret P, Cannamela A, Ducreux JC. Does noninvasive ventilation reduce the ICU nosocomial infection risk? A prospective clinical survey. *Intensive Care Med*. 1999;25:567–573.
245. Criner GJ, Tzouanakis A, Kreimer DT. Overview of improving tolerance of long-term mechanical ventilation. *Crit Care Clin*. 1994;10:845–866.
246. Nava S, Evangelisti I, Rampulla C, Compagnoni ML, Fracchia C, Rubini F. Human and financial costs of noninvasive mechanical ventilation in patients affected by COPD and acute respiratory failure. *Chest*. 1997;111:1631–1638.
247. Plant PK, Owen JL, Parrott S, Elliott MW. Cost effectiveness of ward based non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: economic analysis of randomised controlled trial. *BMJ*. 2003;326(7396):956.
248. Carlucci A, Richard J, Wysocki M, Lepage E, Brochard L and the SRLF Collaborative Group on Mechanical Ventilation. Noninvasive versus conventional mechanical ventilation: an epidemiologic survey. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:874–880.
249. Bach JR, Intintola P, Alba AS, Holland IE. The ventilator-assisted individual; Cost analysis of institutionalization vs rehabilitation and in-home management. *Chest*. 1992;101:26–30.
250. 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.
251. Conti G, Antonelli M, Navalesi P, Rocco M, Bufi W, Spadetta G et al. Noninvasive vs conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med*. 2002;28(12):1701–1707.

-
252. Antonelli M, Conti G, Esquinas A, Montini L, Maggiore SM, Bello G et al. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2007;35(1):18–25.
253. Demoule A, Girou E, Richard JC, Taille S, Brochard L. Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation. *Intensive Care Med*. 2006;32:1756–1765.
254. Carlucci A, Delmastro M, Rubini F, Fracchia C, Nava S. Changes in the practice of non-invasive ventilation in treating COPD patients over 8 years. *Intensive Care Med*. 2003;29(3):419–425.
255. Gay PC. Complications of noninvasive ventilation in acute care. *Respir Care*. 2009;54(2):246–257.
256. De Keulenaer BL, De Backer A, Schepens DR, Daelemans R, Wilmer A, Malbrain MLNG. Abdominal compartment syndrome related to noninvasive ventilation. *Intensive Care Med*. 2003;29(7):1177–1181.
257. Carron M, Gagliardi G, Michielan F, Freo U, Ori C. Occurrence of pneumothorax during noninvasive positive pressure ventilation through a helmet. *J Clin Anesth*. 2007;19(8):632–635.
258. Nair SR, Henry MT. Pneumocephalus induced by non-invasive ventilation: A case report. *Respir Med Extra*. 2005;1:75–77.
259. Kacmarek RM. NIPPV: patient-ventilator synchrony, the difference between success and failure? *Intensive Care Med*. 1999;25:645–647.
260. Chiumello D, Pelosi P, Taccone P, Slutsky A, Gattinoni L. Effect of different inspiratory rise time and cycling off criteria during pressure support ventilation in patients recovering from acute lung injury. *Crit Care Med*. 2003;31(11):2604–2610.
261. Calderini E, Confalonieri M, Puccio PG, Francavilla N, Stella L, Gregoretti C. Patient-ventilator asynchrony during noninvasive ventilation: The role of expiratory trigger. *Intensive Care Med*. 1999;25:662–667.
262. Esquinas. Asynchrony and cyclic variability in pressure support ventilation. In: *Noninvasive Mechanical Ventilation. Theory, equipment, and clinical applications*. 2010.
263. Vignaux L, Vargas F, Roeseler J, Tassaux D, Thille AW, Kossowsky MP et al. Patient-ventilator asynchrony during non-invasive ventilation for acute respiratory failure: a multicenter study. *Intensive Care Med*. 2009;35(5):840–846.

264. Racca F, Appendini L, Gregoretto C, Stra E, Patessio A, Donner CF et al. Effectiveness of mask and helmet interfaces to deliver noninvasive ventilation in a human model of resistive breathing. *J Appl Physiol*. 2005;99(4):1262–1271.
265. Baratz DM, Westbrook PR, Shah PK, Mohsenifar Z. Effect of Nasal Continuous Positive Airway Pressure on Cardiac Output and Oxygen Delivery in Patients with Congestive Heart Failure. *Chest*. 1992;(102):1397–1401.
266. Confalonieri M, Gazzaniga P, Gandola L, Aiolfi S, Della Porta R, Frisinghelli A et al. Haemodynamic response during initiation of non-invasive positive pressure ventilation in COPD patients with acute ventilatory failure. *Respir Med*. 1998;92:331–337.
267. Ferguson GT, Gilmartin M. CO₂ rebreathing during BiPAP ventilatory assistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:1126–1135.
268. Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, Hill NS. Does noninvasive positive pressure ventilation improve outcome in acute hypoxemic respiratory failure? A systematic review. *Crit Care Med*. 2004;32(12):2516–2523.
269. Delgado M, Marcos A, Tizón A, Carrillo A, Santos A, Balerdi B et al. Impacto del fracaso de la ventilación no invasiva en el pronóstico de los pacientes. Subanálisis de un estudio multicéntrico. *Med Intensiva*. 2012;36(9):604–610.
270. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. One year period prevalence study of respiratory acidosis in acute exacerbations of COPD: implications for the provision of non-invasive ventilation and oxygen administration. *Thorax*. 2000;55(7):550–554.
271. Scala R, Naldi M. La ventilación no invasiva con presión positiva en la insuficiencia respiratoria aguda hipercápnica : diez años de experiencia clínica de una unidad de terapia semiintensiva respiratoria. *Rev Cienc Salud Bogotá*. 2007;5(3):7–23.
272. McCurdy BR. Noninvasive positive pressure ventilation for acute respiratory failure patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2012;12(8):1–102.
273. Williams JW, Cox CE, Hargett DL, Gilstrap DL, Castillo CE, Govert NL et al. Noninvasive Positive-Pressure Ventilation (NPPV) for Acute Respiratory Failure. *Agency for Healthcare Research and Quality (US)*. 2012:68.
274. Fernández J, López-Campos JL, Perea-Milla E, Pons J, Rivera R, Moreno LF et al. Metaanálisis de la eficacia de la ventilación no invasiva en la exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. 2003;120(8):281–286.
275. 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(11):861–870.
276. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, Ramos RM, Satterwhite L, Krishnan JA et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(2):152–159.
277. Lightowler JV, Elliott MW. Predicting the outcome from NIV for acute exacerbations of COPD. *Thorax.* 2000;55(10):815–816.
278. Squadrone E, Frigerio P, Fogliati C, Gregoretto C, Conti G, Antonelli M et al. Noninvasive vs invasive ventilation in COPD patients with severe acute respiratory failure deemed to require ventilatory assistance. *Intensive Care Med.* 2004;30(7):1303–1310.
279. Antón A, Güell R, Gómez J, Serrano J, Castellano A, Carrasco JL et al. Predicting the result of noninvasive ventilation in severe acute exacerbations of patients with chronic airflow limitation. *Chest.* 2000;117(3):828–833.
280. Barbé F, Togores B, Rubí M, Pons S, Maimó A, Agustí AGN. Noninvasive ventilatory support does not facilitate recovery from acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 1996;9(6):1240–1245.
281. 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(5):610–616.
282. Pastaka C, Kostikas K, Karetsi E, Tsolaki V, Antoniadou I, Gourgoulisanis KI. Non-invasive ventilation in chronic hypercapnic COPD patients with exacerbation and a pH of 7.35 or higher. *Eur J Intern Med.* 2007;18(7):524–530.
283. Carrera M, Marín JM, Antón A, Chiner E, Alonso ML, Massa JF et al. A controlled trial of noninvasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Crit Care.* 2009;24(3):473.7–14.
284. Jurjević M, Matić I, Sakić-Zdravcević K, Sakić S, Danić D, Buković D. Mechanical ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients, noninvasive vs. invasive method (randomized prospective study). *Coll Antropol.* 2009;33(3):791–797.
285. Confalonieri M, Garuti G, Cattaruzza MS, Osborn JF, Antonelli M, Conti G et al. A chart of failure risk for noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbation. *Eur Respir J.* 2005;25(2):348–355.

286. Jolliet P, Tassaux D, Roeseler J, Burdet L, Broccard A, D'Hoore W et al. Helium-oxygen versus air-oxygen noninvasive pressure support in decompensated chronic obstructive disease: A prospective, multicenter study. *Crit Care Med*. 2003;31(3):878–884.
287. Jaber S, Fodil R, Carlucci A, Boussarsar M, Pigeot J, Lemaire F et al. Noninvasive ventilation with helium-oxygen in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(4 Pt 1):1191–1200.
288. 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(11):1029–1035.
289. Masip J, Roque M, Sánchez B, Fernández R, Subirana M, Expósito JA. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2005;294:3124–3130.
290. L'Her E. Is the noninvasive ventilatory mode of importance during cardiogenic pulmonary edema? *Intensive Care Med*. 2011;37(2):190–192.
291. Masip J, Roque M, Sánchez B, Fernández R, Subirana M, Expósito JA. Noninvasive Ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2005;294(24):3124–3130.
292. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. Non-invasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary oedema. *Postgrad Med J*. 2005;81(960):637–643.
293. Collins SP, Mielniczuk LM, Whittingham HA, Boseley ME, Schramm DR, Storrow AB. The use of noninvasive ventilation in emergency department patients with acute cardiogenic pulmonary edema: a systematic review. *Ann Emerg Med*. 2006;48(3):260–269.
294. Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J. Noninvasive Ventilation in Acute Cardiogenic Pulmonary Edema. *N Engl J Med*. 2008;359:142–151.
295. Mehta S, Hakeem A, Keenan SP. Noninvasive ventilation in patients with acute cardiogenic pulmonary edema. *Respir Care*. 2009;54(2):186–195.
296. Mariani J, Macchia A, Belziti C, Deabreu M, Gagliardi J, Doval H et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Card Fail*. 2011;17(10):850–859.
297. Mehta S, Jay GD, Woolard RH, Hipona RA, Connolly EM, Cimini DM et al. Randomized, prospective trial of bilevel versus continuous positive airway pressure in acute pulmonary edema. *Crit Care Med*; 1997;25:620-628.

-
298. Sharon A, Shpirer I, Kaluski E, Moshkovitz Y, Milovanov O, Polak R et al. High-dose intravenous isosorbide-dinitrate is safer and better than Bi-PAP ventilation combined with conventional treatment for severe pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(3):832–837.
299. Rusterholtz T, Kempf J, Berton C, Gayol S, Tournoud C, Zaehringer M et al. Noninvasive pressure support ventilation (NIPSV) with face mask in patients with acute cardiogenic pulmonary edema (ACPE). *Intensive Care Med*. 1999;25(1):21–28.
300. Bellone A, Monari A, Cortellaro F, Vettorello M, Arlati S, Coen D. Myocardial infarction rate in acute pulmonary edema: Noninvasive pressure support ventilation versus continuous positive airway pressure. *Crit Care Med*. 2004;32(9):1860–1865.
301. Ferrari G, Olliveri F, De Filippi G, Milan A, Apra F, Bocuzzi A et al. Noninvasive positive airway pressure and risk of myocardial infarction in acute cardiogenic pulmonary edema: continuous positive airway pressure vs noninvasive positive pressure ventilation. *Chest*. 2007;132(6):1804–1809.
302. Kwok A, Wong K. A comparison of continuous and bi-level positive airway pressure non-invasive ventilation in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. *Crit Care*. 2006;10(2):R49.
303. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D. Is noninvasive pressure support ventilation as effective and safe as continuous positive airway pressure in cardiogenic pulmonary oedema? *Singapore Med J*. 2009;50(6):595–603.
304. Rodríguez L, Carrillo A, Melgarejo A, Renedo A, Párraga M, Jara P et al. Factores de predicción del éxito de la ventilación no invasiva en el tratamiento del edema agudo de pulmón cardiogénico. 2005;124(4):126–131.
305. Cosentini R, Aliberti S, Bignamini A, Piffer F, Brambilla AM. Mortality in acute cardiogenic pulmonary edema treated with continuous positive airway pressure. *Intensive Care Med*. 2009;35(2):299–305.
306. Ducros L, Logeart D, Vicaut E, Henry P, Plaisance P, Collet JP et al. CPAP for acute cardiogenic pulmonary oedema from out-of-hospital to cardiac intensive care unit: a randomised multicentre study. *Intensive Care Med*. 2011;37(9):1501–1509.
307. Frontin P, Bounes V, Houzé-Cerfon CH, Charpentier S, Houzé-Cerfon V, Ducassé JL. Continuous positive airway pressure for cardiogenic pulmonary edema: a randomized study. *Am J Emerg Med*. 2011;29(7):775–781.
308. Ferrari G, Milan A, Groff P, Pagnozzi F, Mazzone M, Molino P et al. Continuous positive airway pressure vs. pressure support ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: a randomized trial. *J Emerg Med*. 2010;39(5):676–684.

309. Noura S, Boukef R, Bouida W, Kerkeni W, Beltaief K, Boubaker L et al. Non-invasive pressure support ventilation and CPAP in cardiogenic pulmonary edema: a multicenter randomized study in the emergency department. *Intensive Care Med.* 2011;37(2):249–256.
310. Collins S, Peacock WF, Lindenfeld J. Acute heart failure guidelines: moving in the right direction? *Ann Emerg Med.* 2011;57(1):29–30.
311. Vital FM, Ladeira MT, Atallah AN. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5(5):1-201.
312. 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.
313. Frat JF, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S et al. High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *NEJM.* 2015;372(23):2185–2196.
314. Agarwal R, Reddy C, Aggarwal AN, Gupta D. Is there a role for noninvasive ventilation in acute respiratory distress syndrome? A meta-analysis. *Respir Med.* 2006;100(12):2235–2238.
315. 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.
316. Rana S, Jenad H, Gay PC, Buck CF, Hubmayr RD, Gajic O. Failure of non-invasive ventilation in patients with acute lung injury: observational cohort study. *Crit Care.* 2006;10(3):R79.
317. Uçgun I, Yildirim H, Metintas M, Güntülü AK. The efficacy of non-invasive positive pressure ventilation in ARDS: a controlled cohort study. *Tuberk Toraks.* 2010;58(1):16–24.
318. Zhan Q, Sun B, Liang L, Yan X, Zhang L, Yang J et al. Early use of noninvasive positive pressure ventilation for acute lung injury: a multicenter randomized controlled trial. *Crit Care Med.* 2012;40(2):455–460.
319. Yu KY, Zhao L, Chen Z, Yang M. Noninvasive positive pressure ventilation for the treatment of acute respiratory distress syndrome following esophagectomy for esophageal cancer: a clinical comparative study. *J Thorac Dis.* 2013;5:777–782.

-
320. Luo J, Wang M, Zhu H, Liang BM, Liu D, Peng XY et al. Can non-invasive positive pressure ventilation prevent endotracheal intubation in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome? A meta-analysis. *Respirology*. 2014;19:1149–1157.
321. Bolliger CT, Van Eeden SF. Treatment of multiple rib fractures. Randomized controlled trial comparing ventilatory with nonventilatory management. *Chest*. 1990;97(4):943-948.
322. Hernandez G, Fernandez R, Lopez-Reina P, Cuenca R, Pedrosa A, Ortiz R et al. Noninvasive ventilation reduces intubation in chest trauma-related hypoxemia: a randomized clinical trial. *Chest*. 2010;137(1):74–80.
323. Duggal A, Perez P, Golan E, Tremblay L, Sinuff T. Safety and efficacy of noninvasive ventilation in patients with blunt chest trauma: a systematic review. *Crit Care*. 2013;17:R142.
324. Demoule A, Girou E, Richard JC, Taillé S, Brochard L. Increased use of noninvasive ventilation in French intensive care units. *Intensive Care Med*. 2006;32(11):1747–1755.
325. Benditt JO. Novel uses of noninvasive ventilation. *Respir Care*. 2009;54(2):212–219.
326. McCracken J. Should noninvasive ventilation be considered a high-risk procedure during an epidemic? *CMAJ*. 2009;181(10):663–664.
327. Fowler RA, Guest CB, Lapinsky SE, Sibbald WJ, Louie M, Tang P et al. Transmission of severe acute respiratory syndrome during intubation and mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(11):1198–1202.
328. Rodríguez A, Alvarez-Rocha L, Sirvent JM, Zaragoza R, Nieto M, Arenzana A et al. Recommendations of the Infectious Diseases Work Group (GTEI) of the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC) and the Infections in Critically Ill Patients Study Group (GEIPC) of the Spanish Society of Infectio. *Med Intensiva*. 2012;36(2):103–137.
329. Confalonieri M, Calderini E, Terraciano S, Chidini G, Celeste E, Puccio G et al. Noninvasive ventilation for treating acute respiratory failure in AIDS patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Intensive Care Med*. 2002;28(9):1233–1238.
330. Barbier F, Coquet I, Legriel S, Pavie J, Darmon M, Mayaux J et al. Etiologies and outcome of acute respiratory failure in HIV-infected patients. *Intensive Care Med*. 2009;35(10):1678–1686.

331. Monnet X, Vidal-Petiot E, Osman D, Hamzaoui O, Durrbach A, Goujard C et al. Critical care management and outcome of severe Pneumocystis pneumonia in patients with and without HIV infection. *Crit Care*. 2008;12(1):R28.
332. Antonelli M, Conti G, Bufi M, Costa MG, Lappa A, Gasparetto A et al. Noninvasive Ventilation for Treatment of Acute Respiratory Failure in Patients Undergoing Solid Organ Transplantation: a randomized trial. *JAMA*. 2000;283:235–241.
333. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 2001;344(7):481–487.
334. Soares M, Depuydt PO, Salluh JI. Mechanical ventilation in cancer patients: clinical characteristics and outcomes. *Crit Care Clin*. 2010;26(1):41–58.
335. 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(1):30–36.
336. Gristina GR, Antonelli M, Conti G, Ciarlone A, Rogante S, Rossi C et al. Noninvasive versus invasive ventilation for acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies: a 5-year multicenter observational survey. *Crit Care Med*. 2011;39(10):2232–2239.
337. Bello G, De Pascale G, Antonelli M. Noninvasive ventilation for the immunocompromised patient: always appropriate? *Curr Opin Crit Care*. 2012;18(1):54–60.
338. Adda M, Coquet I, Darmon M, Thiery G, Schlemmer B, Azoulay E. Predictors of noninvasive ventilation failure in patients with hematologic malignancy and acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2008;36(10):2766–2772.
339. Squadrone V, Massaia M, Bruno B, Marmont F, Falda M, Bagna C et al. Early CPAP prevents evolution of acute lung injury in patients with hematologic malignancy. *Intensive Care Med*. 2010;36(10):1666–1674.
340. Wermke M, Schiemanck S, Höffken G, Ehninger G, Bornhäuser M, Illmer T. Respiratory failure in patients undergoing allogeneic hematopoietic SCT--a randomized trial on early non-invasive ventilation based on standard care hematology wards. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(4):574–580.
341. Hilbert G, Gruson D, Portel L, Gbikpi-Benissan G, Cardinaud JP. Noninvasive pressure support ventilation in COPD patients with postextubation hypercapnic respiratory insufficiency. *Eur Respir J*. 1998;11(6):1349–1353.

-
342. De Santo LS, Bancone C, Santarpino G, Romano G, Della Corte A, Vicchio M et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for extubation failure after cardiac surgery: Pilot safety evaluation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(2):342–346.
343. Keenan SP, Powers C, McCormack DG, Block G, Page P. Noninvasive Positive-Pressure Ventilation for Postextubation Respiratory Distress. *JAMA.* 2002;287(24):3238–3244.
344. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Arabi Y, Apezteguia C, González M et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med.* 2004;350(24):2452–2460.
345. Boeken U, Schurr P, Kurt M, Feindt P, Lichtenberg A. Early reintubation after cardiac operations: impact of nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) and noninvasive positive pressure ventilation (NPPV). *Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;58(7):398–402.
346. Lin C, Yu H, Fan H, Li Z. The efficacy of noninvasive ventilation in managing postextubation respiratory failure: A meta-analysis. *Hear Lung J Acute Crit Care.* 2014;43(2):99–104.
347. Burns KE, Meade MO, Premji A, Adhikari NK. Review: Noninvasive vs invasive weaning from mechanical ventilation reduces mortality in respiratory failure. *CMAJ.* 2014;186:112–122.
348. Nava S, Gregoretti C, Fanfulla F, Squadrone E, Grassi M, Carlucci A et al. Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high-risk patients. *Crit Care Med.* 2005;33(11):2465–2470.
349. Ferrer M, Valencia M, Nicolas JM, Bernadich O, Badia JR, Torres A. Early Noninvasive Ventilation Averts Extubation Failure in Patients at Risk. A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:164–170.
350. Ferrer M, Sellarés J, Valencia M, Carrillo A, González G, Badia JR et al. Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9695):1082–1088.
351. 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. *Hear Lung J Acute Crit Care.* 2015:1–8.
352. Georges H, Journaux C, Devos P, Alfandari S, Delannoy PY, Meybecd AC et al. Improvement in process of care and outcome in patients requiring intensive care unit admission for community acquired pneumonia. *BMC Infect Dis.* 2013;13:196.
-

353. Meduri GU, Cook TR, Turner RE, Cohen M, Leeper KV. Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Status Asthmaticus. *Chest*. 1996;110:767–774.
354. Fernández MM, Villagrà A, Blanch L, Fernández R. Non-invasive mechanical ventilation in status asthmaticus. *Intensive Care Med*. 2001;27(3):486–492.
355. Holley MT, Morrissey TK, Seaberg DC, Afessa B, Wears RL. Ethical dilemmas in a randomized trial of asthma treatment: can Bayesian statistical analysis explain the results? *Acad Emerg Med*. 2001;8(12):1128–1135.
356. Soroksky A, Stav D, Shpirer I. A pilot prospective, randomized, placebo-controlled trial of bilevel positive airway pressure in acute asthmatic attack. *Chest*. 2003;123(4):1018–1025.
357. Soma T, Hino M, Kida K, Kudoh S. A Prospective and Randomized Study for Improvement of Acute Asthma by Non-invasive Positive Pressure Ventilation (NPPV). *Intern Med*. 2008;47(6):493–501.
358. 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.
359. Brandao DC, Lima VM, Filho VG, Silva TS, Campos TF, Dean E et al. Reversal of bronchial obstruction with bi-level positive airway pressure and nebulization in patients with acute asthma. *J Asthma*. 2009;46(4):356–361.
360. Pallin M, Naughton MT. Noninvasive ventilation in acute asthma. *J Crit Care*. 2014;29(4):586–593.
361. Scala R. Noninvasive ventilation in severe acute asthma still far from the truth. *Respir Care*. 2010;55(5):630–637.
362. Jaber S, Amraoui J, Lefrant J-Y, et al. Clinical practice and risk factors for immediate complications of endotracheal intubation in the intensive care unit: a prospective, multiple-center study. *Crit Care Med*. 2006;34(9):2355–2361.
363. Mort TC, Waberski BH, Clive J. Extending the preoxygenation period from 4 to 8 mins in critically ill patients undergoing emergency intubation. *Crit Care Med*. 2009;37(1):68–71.
364. Baillard C, Fosse J-P, Sebbane M, Chanques G, Vincent F, Courouble P et al. Noninvasive ventilation improves preoxygenation before intubation of hypoxic patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(2):171–177.
365. Delay J-M, Sebbane M, Jung B, Nocca D, Verzilli D, Pouzeratte Y et al. The effectiveness of noninvasive positive pressure ventilation to enhance preoxygenation

- in morbidly obese patients: a randomized controlled study. *Anesth Analg.* 2008;107(5):1707–1713.
366. Jaber S, Jung B, Corne P, et al. An intervention to decrease complications related to endotracheal intubation in the intensive care unit: a prospective, multiple-center study. *Intensive Care Med.* 2010;36(2):248–255.
367. Chanques G, Jaber S, Delay JM, Perrigault PF, Lefrant JY, Eledjam JJ. Enquête téléphonique sur la pratique postopératoire de la ventilation non invasive et ses modalités d'application. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2003;22(10):879–885.
368. Chiumello D, Chevillard G, Gregoret C. Non-invasive ventilation in postoperative patients: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2011;37(6):918–929.
369. Zarbock A, Mueller E, Netzer S, Gabriel A, Feindt P, Kindgen-Milles D. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure following cardiac surgery protects from postoperative pulmonary complications: a prospective, randomized, controlled trial in 500 patients. *Chest.* 2009;135(5):1252–1259.
370. Aguilo R, Togores B, Pons S, Rubi M, Barbé F, Agusti AGN. Noninvasive ventilatory support after lung resectional surgery. *Chest.* 1997;112:117–121.
371. Auriant I, Jallot A, Hervé P, Cerrina J, Le Roy Ladurie F et al. Noninvasive ventilation reduces mortality in acute respiratory failure following lung resection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(7):1231–1235.
372. Lefebvre A, Lorut C, Alifano M, Dermine H, Roche N, Gauzit R et al. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure after lung resection: an observational study. *Intensive Care Med.* 2009;35(4):663–670.
373. Lorut C, Lefebvre A, Planquette B, Quinquis L, Clavier H, Santelmo N et al. Early postoperative prophylactic noninvasive ventilation after major lung resection in COPD patients: A randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2014;40:220–227.
374. Regina de Morais V, Lara RA, Flores EG, Nozawa E, Costa JO, Zanetti MI. Application of Noninvasive Ventilation in Acute Respiratory Failure after Cardiovascular Surgery. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(5):270–276.
375. Pasquina P, Merlani P, Granier JM, Ricou B. Continuous positive airway pressure versus noninvasive pressure support ventilation to treat atelectasis after cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2004;99(4):1001–1008.
376. Zhu GF, Wang DJ, Liu S, Jia M, Jia SJ. Efficacy and safety of noninvasive positive pressure ventilation in the treatment of acute respiratory failure after cardiac surgery. *Chin Med J (Engl).* 2013;126:4463–4469.

377. Squadrone V, Cocha M, Cerutti E, Schellino MM, Biolino P, Ocella P et al. Continuous Positive airway pressure for Treatment of Postoperative Hypoxemia. *JAMA*. 2005;293(5):589–595.
378. Conti G, Cavaliere F, Costa R, Craba A, Catarci S, Festa V et al. Noninvasive Positive-Pressure Ventilation With Different Interfaces in Patients With Respiratory Failure After Abdominal Surgery: a Matched-Control Study. *Respir Care*. 2007;52(11):1463–1471.
379. Wallet F, Schoeffler M, Reynaud M, Duperret S, Workineh S, Viale JP. Factors associated with noninvasive ventilation failure in postoperative acute respiratory insufficiency: an observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27(3):270–274.
380. Joris JL, Sottiaux TM, Chiche JD, Desaive CJ, Lamy ML. Effect of bi-level positive airway pressure (BiPAP) nasal ventilation on the postoperative pulmonary restrictive syndrome in obese patients undergoing gastropasty. *Chest*. 1997;111:665–670.
381. Neligan PJ, Malhotra G, Fraser M, Williams N, Greenblatt EP, Cereda M et al. Noninvasive ventilation immediately after extubation improves lung function in morbidly obese patients with obstructive sleep apnea undergoing laparoscopic bariatric surgery. *Anesth Analg*. 2010;110:1360–1365.
382. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Garvey T, Hurley DL, McMahon MM et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient - 2013 update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9(2):159–191.
383. Selinger S, Restrepo MI, Copeland L A, Pugh MJV, Nakashima B, Dows JR et al. Pneumonia in the elderly hospitalized in the Department of Veteran Affairs Health Care System. *Mil Med*. 2011;176(2):214–217.
384. Nava S, Grassi M, Fanfulla F, Domenighetti G, Carlucci A, Perren A et al. Non-invasive ventilation in elderly patients with acute hypercapnic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Age Ageing*. 2011;40(4):444–450.
385. Kida Y, Minakata Y, Yamada Y, Ichinose M. Efficacy of noninvasive positive pressure ventilation in elderly patients with acute hypercapnic respiratory failure. *Respiration*. 2012;83(5):377–382.
386. Corral-Gudino L, Jorge-Sánchez RJ, García-Aparicio J, Herrero-Herrero JI, Lopez-Bemus A, Borao-Cengotita BM et al. Use of noninvasive ventilation on internal wards for elderly patients with limitations to respiratory care: a cohort study. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(1):59–69.

-
387. Riario-Sforza GG, Scarpazza P, Incorvaia C, Casali W. Role of noninvasive ventilation in elderly patients with hypercapnic respiratory failure. *Clin Ter.* 2013;163(1):47-52.
388. Scala R. Hypercapnic encephalopathy syndrome: a new frontier for non-invasive ventilation? *Respir Med.* 2011;105(8):1109–1117.
389. Ambrosino N, Foglio K, Rubini F, Clini E, Nava S, Vitacca M. Non-invasive mechanical ventilation in acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease: correlates for success. *Thorax.* 1995;50(7):755–757.
390. Scala R. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure with altered consciousness syndrome: A bargain or an hazard? *Minerva Anesthesiol.* 2013;79:1291–1299.
391. 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.
392. Esquinas A, Zuil M, Scala R, Chiner E. Bronchoscopy during non-invasive mechanical ventilation: a review of techniques and procedures. *Arch Bronconeumol.* 2013;49(3):105–112.
393. Maitre B, Jaber S, Maggiore SM, Bergot E, Richard JC, Bakthiari H et al. 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.
394. Antonelli M, Conti G, Rocco M, Arcangeli A, Cavaliere F, Progetti R et al. Noninvasive Positive-Pressure Ventilation vs Conventional Oxygen Supplementation in Hypoxemic Patients Undergoing Diagnostic Bronchoscopy. *Chest.* 2002;121:1149–1154.
395. Guarracino F, Cabrini L, Baldassarri R, Cariello C, Covello RD, Landoni G et al. Non-invasive ventilation-aided transoesophageal echocardiography in high-risk patients: a pilot study. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(6):554–556.
396. Ambrosino N, Guarracino F. Unusual applications of noninvasive ventilation. *Eur Respir J.* 2011;38(2):440–449.
397. Boitano LJ, Jordan T, Benditt JO. Noninvasive ventilation allows gastrostomy tube placement in patients with advanced ALS. *Neurology.* 2001;56:413–414.
398. Guarracino F, Cabrini L, Baldassarri R, Petronio S, De Carlo M, Covello RM et al. Noninvasive ventilation for awake percutaneous aortic valve implantation in high-

- risk respiratory patients: a case series. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011;25(6):1109–1112.
399. Piper AJ, Grunstein RR. Obesity hypoventilation syndrome: mechanisms and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(3):292–298.
400. Robino C, Faisy C, Diehl J-L, Rezgui N, Labrousse J, Guerot E. Effectiveness of non-invasive positive pressure ventilation differs between decompensated chronic restrictive and obstructive pulmonary disease patients. *Intensive Care Med.* 2003;29(4):603–610.
401. Ortega A, Peces-Barba G, Fernández I, Chumbi R, Cubero de Frutos N, González Mangado N. Evolución comparativa con ventilación no invasiva de pacientes con EPOC, síndrome de hipoventilación-obesidad e insuficiencia cardíaca congestiva ingresados en una unidad de monitorización respiratoria. *Arch Bronconeumol.* 2006;42(9):423–429.
402. Ciledag A, Kaya A, Akdogan BB, Kabalak PA, Onen ZP, Sen E et al. Early use of noninvasive mechanical ventilation in patients with acute hypercapnic respiratory failure in a respiratory ward: a prospective study. *Arch Bronconeumol.* 2010;46(10):538–542.
403. Gursel G, Aydogdu M, Gulbas G, Ozkaya S, Tasyurek S, Yildirim F. The influence of severe obesity on noninvasive ventilation (NIV) strategies and responses in patients with acute hypercapnic respiratory failure attacks in the ICU. *Minerva Anesthesiol.* 2011;77(1):17–25.
404. Janssens J-P, Derivaz S, Breitenstein E, De Muralt B, Fitting JW, Chevrolet JC et al. Changing patterns in long-term noninvasive ventilation: a 7-year prospective study in the Geneva Lake area. *Chest.* 2003;123(1):67–79.
405. Budweiser S, Riedl SG, Jörres RA, Heinemann F, Pfeifer M. Mortality and prognostic factors in patients with obesity-hypoventilation syndrome undergoing noninvasive ventilation. *J Intern Med.* 2007;261(4):375–383.
406. Pérez de Llano L, Golpe R, Ortiz M, Veres A, Vazquez M, Caballero O et al. Short-term and long-term effects of nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Chest.* 2005;128(2):587–594.
407. 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. *Tuberk Toraks.* 2010;58(2):128–134.
408. Farha S, Ghamra ZW, Hoisington ER, Butler RS, Stoller JK. Use of noninvasive positive-pressure ventilation on the regular hospital ward: experience and correlates of success. *Respir Care.* 2006;51(11):1237–1243.

-
409. Carrillo A, Ferrer M, Gonzalez-Diaz G, López-Martínez A, Llamas N, Alcazar M et al. Noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure caused by obesity hypoventilation syndrome and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:1279–1285.
410. Abou-Shala N, Meduri U. Noninvasive mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 1996;24:705–715.
411. 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(11):772–777.
412. Fernandez R, Baigorri F, Artigas A. Noninvasive ventilation in patients with “do-not-intubate” orders: medium-term efficacy depends critically on patient selection. *Intensive Care Med.* 2007;33(2):350–354.
413. Nava S, Sturani C, Hartl S, Magni G, Ciontu M, Corrado A et al. End-of-life decision-making in respiratory intermediate care units: a European survey. *Eur Respir J.* 2007;30(1):156–164.
414. Scala R, Naldi M, Archinucci I, Coniglio G. Non-invasive positive pressure ventilation in acute hypercapnic respiratory failure: clinical experience of a respiratory ward. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2004;61(2):94–101.
415. Alsous F, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Noninvasive ventilation: experience at a community teaching hospital. *Intensive Care Med.* 1999;25(5):458–463.
416. Schettino G, Altobelli N, Kacmarek RM. Noninvasive positive pressure ventilation reverses acute respiratory failure in select do-not-intubate patients. *Crit Care Med.* 2005;33(9):1976–1982.
417. Levy M, Tanios MA, Nelson D, Short K, Senechia A, Vespia J et al. Outcomes of patients with do-not-intubate orders treated with noninvasive ventilation. *Crit Care Med.* 2004;32(10):2002–2007.
418. Ahamed A, Ahmedzai SH. Breathlessness in advanced disease. *Medicine (Baltimore).* 2011;39(11):651–655.
419. 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 Anaesthesiol Scand.* 2009;53(9):1153–1157.
420. Azoulay E, Demoule A, Jaber S, , Kouatchet A, Meert AP, Papazian L et al. Palliative noninvasive ventilation in patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2011;37(8):1250–1257.
-

421. Shee CD, Green M, Mary Q, Trust NHS. Non-invasive ventilation and palliation: experience in a district general hospital and a review. *Palliat Med.* 2003;17:21–26.
422. Tanvetyanon T. Which patient with a do-not-intubate order is a candidate for noninvasive ventilation? *Crit Care Med.* 2004;32(10):2148–2150.
423. De Montmollin E, Tandjaoui-Lambiotte Y, Legrand M, Lambert J, Mokart D, Kouatchet A et al. Outcomes in critically ill cancer patients with septic shock of pulmonary origin. *Shock.* 2013;39(3):250–254.
424. Gifford AH. Noninvasive ventilation as a palliative measure. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2014;8(3):218–224.
425. Cabrini L, Landoni G, Oriani A, Plumari VP, Nobile L, Greco M, et al. Noninvasive Ventilation and Survival in Acute Care Settings. *Crit Care Med.* 2015;43(4):880–888.
426. Jolliet P, Abajo B, Pasquina P, Chevrolet JC. Non-invasive pressure support ventilation in severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2001;27(5):812–821.
427. Dominghetti G, Gayer R, Gentilini R. Noninvasive pressure support ventilation in non-COPD patients with acute cardiogenic pulmonary edema and severe community-acquired pneumonia: acute effects and outcome. *Intensive Care Med.* 2002;28:1226–1232.
428. Aliberti S, Amir A, Peyrani P, Mirsaeidi M, Allen M, Moffett BK et al. Incidence, etiology, timing, and risk factors for clinical failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Chest.* 2008;134:955–962.
429. Confalonieri M, Potena A, Carbone G, Porta RD, 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(5):1585–1591.
430. Carrillo A, Gonzalez G, Ferrer M, Martínez ME, López A, Llamas N et al. Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2012;38(3):458–466.
431. Erdem H, Kocalk-Tufan Z, Yilmaz O, Karakurt Z, Cilli A, Turkan H. The interrelations of radiologic findings and mechanical ventilation in community acquired pneumonia patients admitted to the intensive care unit: a multicentre retorspective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2014;13(5):1-5.

-
432. Carron M, Freo U, Zorzi M, Ori C. Predictors of failure of noninvasive ventilation in patients with severe community-acquired pneumonia. *J Crit Care*. 2010;25(3):540.e9–14.
433. Brambilla AM, Aliberti S, Prina E, Nicolini F, Del Forno M, Nava S, et al. Helmet CPAP vs. oxygen therapy in severe hypoxemic respiratory failure due to pneumonia. *Intensive Care Med*. 2014;40:942–949.
434. Cheung MT, Yam LY, Lau CW, Ching CK, Lee CH. Use of non-invasive positive-pressure ventilation for acute respiratory failure: prospective study. *Hong Kong Med J*. 2000;6(4):361–367.
435. Akpınar S, Rollas K, Akpınar EE, Alagöz A, Uçar N, Şipit YT. Effect of the presence of pneumonia on noninvasive ventilation success in chronic obstructive pulmonary disease cases with acute hypercapnic respiratory failure. *Turkish J Med Sci*. 2013;43:373–378.
436. Murad A, Li PZ, Dial S, Shahin J. The role of noninvasive positive pressure ventilation in community-acquired pneumonia. *J Crit Care*. 2014;30(1):49–54.
437. Nicolini A, Ferraioli G, Ferrari-Bravo M, Barlascini C, Santo M, Ferrera L. Early non-invasive ventilation treatment for severe respiratory failure due to severe community acquired-pneumonia. *Clin Respir J*. 2014;1-6.
438. Cheung TM, Yam LY, So LK, Poon E, Kong BM, Yung RW. Effectiveness of noninvasive positive pressure ventilation in the treatment of acute respiratory failure in severe acute respiratory syndrome. *Chest*. 2004;126(3):845–850.
439. Han F, Jiang YY, Zheng JH, Gao ZC, He QY. Noninvasive positive pressure ventilation treatment for acute respiratory failure in SARS. *Sleep Breath*. 2004;8(2):97–106.
440. Santo M, Bonfiglio M, Ferrera L, Nicolini A, Senarega R, Ferraioli G, et al. High Success and Low Mortality Rates With Early Use of Noninvasive Ventilation in Influenza A H1N1 Pneumonia. *Infect Dis Clin Pract*. 2013;21(4):247–252.
441. Cosentini R, Brambilla AM, Aliberti S, Bignamini A, Nava S, Maffei A, et al. Helmet continuous positive airway pressure vs oxygen therapy to improve oxygenation in community-acquired pneumonia: a randomized, controlled trial. *Chest*. 2010;138(1):114–120.
442. Hess DR. How to initiate a noninvasive ventilation program: bringing the evidence to the bedside. *Respir Care*. 2009;54(2):232–243; discussion 243–245.
443. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13:818-829.
-

444. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a eEuropean/North American multicenter study. *JAMA*. 1993;270(24):2957–2963.
445. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med*. 1998;26(11):1793–1800.
446. Pandharipande PP, Shintani AK, Hagerman HE, Moreno R, Takala J, Suter PM et al. Derivation and validation of SpO₂/FiO₂ ratio to impute for PaO₂/FiO₂ ratio in the respiratory component of the Sequential Organ Failure Assessment score. *Crit Care Med*. 2009;37(4):1317–1321.
447. 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(5):1649–1654.
448. Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. SEPAR-ALAT, 2009. www.separ.es (consultada el 1 abril 2012).
449. Mehta RM, Niederman MS. Nosocomial pneumonia in the intensive care unit: controversies and dilemmas. *J Intensive Care Med*. 2003;18(4):175–188.
450. Winck JC, Azevedo LF, Costa-Pereira A, Antonelli M, Wyatt JC. Efficacy and safety of non-invasive ventilation in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema—a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2006;10:R69.
451. Gregoretti C, Confalonieri M, Navalesi P, Squadrone V, Frigerio P, Beltrame F, et al. Evaluation of patient skin breakdown and comfort with a new face mask for non-invasive ventilation: a multi-center study. *Intensive Care Med*. 2002;28(3):278–284.
452. Vianello A, Arcaro G, Gallan F, Ori C, Bevilacqua M. Pneumothorax associated with long-term non-invasive positive pressure ventilation in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2004;14(6):353–355.
453. Fukushima K, Marut K, 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(11):870–874.
454. Corrado A, Paola E De, Gorini M, Messori A, Bruscoli G, Nutini S, et al. Intermittent negative pressure ventilation in the treatment of hypoxic hypercapnic coma in chronic respiratory insufficiency. 1996;(June 1995):1077–1082.

455. Ferreira FLBota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. *JAMA*. 2001;286:1754–1758.
456. Lee K, Hong SB, Lim CM, Koh Y. Sequential organ failure assessment score and comorbidity: valuable prognostic indicators in chronically critically ill patients. *Anaesth Intensive Care*. 2008;36(4):528–534.
457. Gonzalez-Robledo J, Martín-González F, Moreno-García M, Sánchez-Barba M, Sánchez-Hernández F. Prognostic factors associated with mortality in patients with severe trauma: From prehospital care to the intensive care unit. *M.Intensiva*. 2014;1.

