



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**ESPECIALIDAD EN NEUMOLOGIA**

**DISEÑO Y VALIDACIÓN POR PARES DE UN ALGORITMO CLÍNICO PARA EL  
MANEJO DE LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA EN EL SERVICIO DE  
URGENCIAS RESPIRATORIAS – PRIMERA FASE**

**TESIS**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA (NEUMOLOGÍA)**

**PRESENTA:**

**SEBASTIÁN RODRIGUEZ LLAMAZARES**

**DIRECTOR DE TESIS**

**DRA. CARMEN MARGARITA HERNÁNDEZ CÁRDENAS**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX.

OCTUBRE 2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# **INDICE**

<b>Abreviaturas</b>	<b>3</b>
<b>Marco Teórico</b>	<b>4</b>
Insuficiencia Respiratoria Aguda	4
Tratamiento de la Insuficiencia Respiratoria Aguda	6
Puntas Nasales de Alto Flujo	8
Ventilación Mecánica No Invasiva	11
Propuesta de Algoritmo para el Manejo de la IRA	19
<b>Planteamiento del Problema</b>	<b>21</b>
<b>Justificación</b>	<b>22</b>
<b>Pregunta de Investigación</b>	<b>23</b>
<b>Hipótesis</b>	<b>23</b>
<b>Objetivos</b>	<b>24</b>
Objetivo General	24
Objetivos Específicos	24
<b>Materiales y Métodos</b>	<b>25</b>
<b>Resultados</b>	<b>27</b>
<b>Discusión</b>	<b>30</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>35</b>

## ABREVIATURAS

<b>AUR</b>	Área de urgencias respiratorias	<b>PaCO<sub>2</sub></b>	Presión arterial de dióxido de carbono
<b>BiPAP</b>	Presión positiva en binivel	<b>PaO<sub>2</sub></b>	Presión arterial de oxígeno
<b>BTS</b>	Sociedad Británica de tórax	<b>PAO<sub>2</sub></b>	Presión alveolar de oxígeno
<b>CI</b>	Capacidad inspiratoria	<b>PEEP</b>	Presión positiva al final de la espiración
<b>CO<sub>2</sub></b>	Dióxido de carbono	<b>P<sub>es</sub></b>	Presión esofágica
<b>EAEPOC</b>	Exacerbación aguda de EPOC	<b>PNAF</b>	Puntas nasales de alto flujo
<b>ENM</b>	Enfermedades neuromusculares	<b>P<sub>Pt</sub></b>	Presión plateau (Presión meseta)
<b>EPAP</b>	Presión positiva espiratoria	<b>PS</b>	Presión soporte
<b>EPID</b>	Enfermedad pulmonar intersticial difusa	<b>PSILI</b>	Lesión pulmonar autoinducida
<b>EPOC</b>	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	<b>P<sub>TP</sub></b>	Presión transpulmonar
<b>FiO<sub>2</sub></b>	Fracción inspirada de oxígeno	<b>SaO<sub>2</sub></b>	Saturación arterial de oxígeno
<b>FR</b>	Frecuencia respiratoria	<b>SAOS</b>	Síndrome de apnea obstructiva del sueño
<b>FRC</b>	Capacidad funcional residual	<b>SIRA</b>	Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda
<b>FVC</b>	Capacidad vital forzada	<b>SpO<sub>2</sub></b>	Saturación de oxígeno por pulsioximetría
<b>G(A-a)O<sub>2</sub></b>	Gradiente alveolo arterial de oxígeno	<b>TLC</b>	Capacidad pulmonar total
<b>I:E</b>	Relación inspiración espiración	<b>V/Q</b>	Ventilación/perfusión
<b>IAM</b>	Infarto agudo al miocardio	<b>V<sub>D</sub></b>	Espacio muerto
<b>ICD</b>	Insuficiencia cardíaca descompensada	<b>V<sub>E</sub></b>	Volumen minuto
<b>INER</b>	Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias	<b>VIH</b>	Virus de inmunodeficiencia humana
<b>IPAP</b>	Presión positiva inspiratoria	<b>VILI</b>	Lesión pulmonar inducida por el ventilador
<b>IRA</b>	Insuficiencia respiratoria aguda	<b>VM</b>	Ventilación mecánica
<b>MAC</b>	Membrana alveolo capilar	<b>VMI</b>	Ventilación mecánica invasiva
<b>NAC</b>	Neumonía adquirida en la comunidad	<b>VMNI</b>	Ventilación mecánica no invasiva
<b>O<sub>2</sub></b>	Oxígeno	<b>V<sub>T</sub></b>	Volumen corriente
<b>ΔP</b>	Diferencia de presiones (Driving pressure)	<b>WOB</b>	Trabajo respiratorio (Work of breathing)
<b>P<sub>A</sub></b>	Presión alveolar		

# MARCO TEÓRICO

## INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA

La insuficiencia respiratoria aguda (IRA) se desarrolla cuando la descompensación del sistema respiratorio resulta en la incapacidad de transferir oxígeno ( $O_2$ ) de la atmósfera hacia la sangre o de remover dióxido de carbono ( $CO_2$ ) de la sangre y expulsarlo hacia la atmósfera (Schneider, 2013). Se definirá como IRA hipoxémica – tipo I – aquella que tiene una presión parcial de oxígeno ( $PaO_2$ ) menor a 60mmHg o una saturación arterial de oxígeno ( $SaO_2$ ) menor al 90% a nivel del mar; mientras que la IRA hipercápnica – tipo II – es aquella en la que la presión parcial de  $CO_2$  es mayor de 45mmHg a nivel del mar (O'Driscoll, 2017).

Los niveles de  $PaO_2$  son dependientes de la presión que es capaz de generar el oxígeno que logra llegar al alveolo ( $PAO_2$ ) y a su vez difundir a través de la membrana alveolo capilar hasta la hemoglobina. A su vez, la  $PAO_2$  depende del oxígeno inspirado del aire ambiente o presión inspirada de oxígeno ( $PIO_2$ ) menos el cociente de la presión que genera el  $CO_2$  ( $PaCO_2$ ) y el cociente respiratorio – una expresión de la producción metabólica de  $CO_2$ , como se muestra en la **Figura 1**.

**A)**  $PAO_2 = PIO_2 - PaCO_2 / RER$

**B)**  $PAO_2 = ((P_{atm} - P_{H_2O}) * FiO_2) - PaCO_2 / 0.8$

**FIGURA 1.** Ecuación del gas alveolar. A) La presión de oxígeno en el alveolo es dependiente de la cantidad de oxígeno del gas inspirado y de la cantidad de dióxido de carbono producido. B) La presión inspirada de oxígeno depende de la presión atmosférica y de la fracción inspirada de oxígeno. Por convención en un individuo normal, el cociente respiratorio es equivalente a 0.8.  $PAO_2$  = Presión alveolar de oxígeno;  $PIO_2$  = Presión inspirada de oxígeno;  $PaCO_2$  = Presión arterial de dióxido de carbono; RER = Cociente respiratorio;  $P_{atm}$  = Presión atmosférica (756mmHg a nivel del mar);  $P_{H_2O}$  = Presión parcial del vapor de agua (47mmHg sin importar la altura);  $FiO_2$  = Fracción inspirada de oxígeno (21% aire ambiente).

La hipoxemia puede ser generada por cualquiera de cinco mecanismos: baja fracción inspirada de oxígeno ( $FiO_2$ ), hipoventilación, cortocircuito – conocido como “*shunt*” – trastornos de la difusión y desequilibrio en la relación ventilación/perfusión ( $V/Q$ ); estos tres últimos caracterizados por generar una diferencia entre la concentración de  $O_2$  alveolar y la arterial, es decir, tienen un gradiente alveolo arterial ( $G(A-a)O_2$ ) elevado (Cristancho, 2012). Dado que diversos estados patológicos pueden generar un mismo mecanismo de hipoxemia, y una entidad clínica puede tener varios mecanismos alterados, la identificación del desencadenante se convierte en el paso inicial de cualquier manejo terapéutico. La hipoxemia es a su vez uno de los principales mecanismos de hipoxia, o la imposibilidad de cumplir con los requerimientos mínimos de  $O_2$  que tiene algún compartimento corporal, siendo el cerebro el órgano más sensible a este fenómeno. Por ello, la mayoría de los expertos coincide en que toda IRA tipo I requiere mantenerse con una saturación de oxígeno medida por pulsioximetría ( $SpO_2$ ) mayor al 90%.

La hipercapnia o hipoventilación puede ser generada por cuatro mecanismos fisiológicos: (1) aumento en la concentración de  $\text{CO}_2$  inspirado; (2) aumento en la producción de  $\text{CO}_2$ ; (3) ventilación ineficiente, mejor conocida como la disminución del volumen minuto ( $V_E$ ), producto del volumen corriente ( $V_T$ ) por la frecuencia respiratoria (FR); y (4) un aumento en el grado de espacio muerto ( $V_D$ ), explicado como la porción de cada respiración que no alcanza la interfaz alveolo capilar y que por ende no participa en el intercambio gaseoso. Debido a que a diferencia del  $\text{O}_2$ , el  $\text{CO}_2$  viaja disuelto en la sangre, la relación entre la  $\text{PaCO}_2$  y la ventilación alveolar es directa, por lo que las últimas dos causas previamente mencionadas son las causas más comunes. Ello se traduce en que la hipoventilación usualmente es resultado de la incapacidad del sistema respiratorio para movilizar el  $\text{CO}_2$  fuera de la vía aérea, llámese las enfermedades obstructivas o neuromusculares (Cristancho, 2012), o por alteraciones estructurales de la membrana alveolo capilar (MAC) como el enfisema o el embolismo pulmonar. La IRA tipo II genera, en la mayoría de los casos, una acidosis respiratoria – pH menor a 7.35 – secundaria a la producción de ácido carbónico como resultado de la unión del  $\text{CO}_2$  con el agua, y con ello el inicio de un círculo vicioso que da lugar a deterioro neurológico, falla cardiovascular y depresión respiratoria (Murphy, 2001).

El total de volumen albergado en la caja torácica se conoce como capacidad pulmonar total – TLC por sus siglas en inglés – mientras que el volumen desplazado entre una inspiración y una espiración pasivas se denomina  $V_T$ . La TLC a su vez puede ser concebida como la interdependencia entre la capacidad inspiratoria (CI) y la capacidad funcional residual (FRC), esta última definida como el volumen de aire dentro de la caja torácica después de una espiración no forzada. La relevancia de este concepto radica en que la FRC es el punto en el cual las fuerzas de expansión de la caja torácica y las fuerzas de retracción elástica pulmonares están en equilibrio, es decir, en el momento final de la espiración (West, 2007). La presión necesaria para inflar un pulmón es la suma de la presión requerida para sobreponerse a la resistencia de la vía aérea y a las propiedades elásticas del pulmón. Cuando el pulmón se encuentra en FRC, la principal fuerza que mantiene al pulmón inflado es la presión transpulmonar ( $P_{TP}$ ). Esta presión es mejor conocida como la diferencia entre la presión alveolar ( $P_A$ ) y la presión pleural ( $P_{pl}$ ). La  $P_A$  es fácilmente estimable haciendo una pausa inspiratoria – equilibrando así la presión de la vía aérea entre todos los alveolos disponibles – en la denominada presión meseta o presión plateau ( $P_{pl}$ ). Siempre y cuando no exista otro esfuerzo que altere su medición, la  $P_{pl}$  es un adecuado análogo de la  $P_A$ ; exceptuando también a los pacientes con obesidad cuya  $P_{pl}$  es influida por la presión ejercida por el peso de la caja torácica (Tobin M., 2001). A diferencia de la  $P_A$ , la  $P_{pl}$  es más difícil de obtener y es influida además por el gradiente gravitacional; de modo que la aproximación más cercana es la medición de la presión esofágica ( $P_{es}$ ) con el uso de un balón esofágico. Esta es la explicación de por qué pese a que la  $P_{TP}$  es la presión objetivo a monitorizar, el hacerlo no es práctico en todos los escenarios clínicos, siendo la  $P_{pl}$  la medida más utilizada para vigilar el grado de distensión pulmonar (Slutsky, 2013).

De todo el volumen de aire inspirado, un porcentaje del mismo queda retenido en las vías aéreas superiores y las vías aéreas de conducción, dicho volumen se conoce como espacio muerto anatómico. Adicionalmente, como pueden existir áreas pulmonares que pueden encontrarse patológicamente

colapsadas, generando áreas bien perfundidas pero mal ventiladas, el espacio muerto ( $V_D$ ) está conformado por la suma del espacio muerto anatómico y el espacio muerto fisiológico. La relevancia del  $V_D$  radica en que el aumento de éste es un reflejo de la ausencia de áreas de intercambio, considerándose uno de los fenómenos fisiopatológicos principales en el desarrollo de la IRA (Cristancho, 2012).

Independientemente de los valores gasométricos, el paciente con IRA de cualquier tipo se presenta usualmente con disnea y datos clínicos de dificultad respiratoria. La interpretación fisiopatológica de dicha sintomatología es el aumento del impulso neural para respirar llamado “*drive*” respiratorio (Tobin M., 1998). El *drive* modula el esfuerzo inspiratorio y el tiempo del mismo respondiendo principalmente a tres estímulos: (1) la señal aferente de los quimiorreceptores centrales y periféricos de  $\text{PaCO}_2$ , cuyo aumento – ya sea por hipoventilación o por aumento de la demanda metabólica – genera un aumento en el impulso neural; (2) el comportamiento propio del individuo como la deglución, el habla, el dolor y la temperatura; o (3) el daño neurológico que usualmente lo inhibe (Tellias, 2018). Asimismo, se debe considerar que los dos objetivos de la respiración – eliminar  $\text{CO}_2$  y proporcionar  $\text{O}_2$  – requieren trabajo; dicho trabajo – conocido como “*work of breathing*” (WOB) por su acepción en inglés – es el que deben realizar los músculos respiratorios para sobreponerse a las fuerzas elásticas y resistivas del pulmón. Se considera que el WOB total es el producto del WOB por respiración multiplicado por la FR (Roussos, 2003).

## TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

Las metas de tratamiento de la IRA en el área de urgencias incluyen el disminuir el trabajo respiratorio, mejorar el intercambio gaseoso, optimizar la sincronía paciente ventilador y la prevención de la generación de daño pulmonar inducido por el ventilador – “ventilation induced lung injury” o VILI por sus siglas en inglés (Mosier, 2015). – mediante el uso apropiado de ventilación mecánica. De la **Figura 1** podemos inferir que una de las maneras de aumentar la  $\text{PAO}_2$  y con ello la  $\text{PaO}_2$ , es aumentando la  $\text{FiO}_2$ . Por ello, la oxigenoterapia es la primera intervención utilizada en el manejo de la IRA de cualquier tipo. Sin embargo, cuando se busca mejorar la oxigenación siempre debe contemplarse también el optimizar el transporte de  $\text{O}_2$  – descartando anemia – y la entrega distal del mismo a través de asegurar un gasto cardiaco adecuado. Aumentar la  $\text{FiO}_2$  tiene como ventajas el mantenimiento de la entrega tisular de oxígeno, la prevención de la disfunción orgánica y una mejoría en la función ventricular derecha secundaria a la vasodilatación arterial pulmonar. Sin embargo, estos beneficios vienen a costa de aumentar el riesgo de la lesión pulmonar mediada por las especies reactivas de oxígeno (Budinger, 2013). Para evitar dicho daño, la guía de la Sociedad Británica de Tórax (BTS) propone un abordaje conservador e individualizado en el que todo paciente con disnea y/o hipoxemia deberá ser tratado con oxígeno suplementario titulado según su  $\text{SpO}_2$  para alcanzar niveles entre 90 y 94% (O’Driscoll, 2017). Establece también que dicha meta debe ajustarse a a 88 – 92% en pacientes con IRA tipo II a fin de disminuir el riesgo de hipoventilación secundario a hiperoxemia; la meta de más del 95% debe considerarse en casos especiales

como pacientes embarazadas, con intoxicación por monóxido de carbono, con trauma craneoencefálico o en paro cardiorespiratorio.

Existen diversos dispositivos de oxigenoterapia todos los cuales se enfrentan a problemas prácticos que incluyen la relación que existe entre la cantidad de flujo de O<sub>2</sub> administrado, el tamaño del reservorio y su efecto en la máscara, así como el flujo inspiratorio pico. La combinación de estos factores es lo que determinará el atrapamiento de aire dentro del dispositivo y la consecuente dilución de la fracción de oxígeno administrada. El oxígeno suplementario provisto por puntas nasales forma un reservorio en la nasofaringe que es arrastrado durante la inspiración. La concentración de oxígeno en la tráquea puede aumentarse progresivamente al generar un reservorio mayor para el O<sub>2</sub> fuera de la nasofaringe, como lo son las mascarillas Venturi o mascarillas reservorio las cuales adicionalmente están provistas de válvulas espiratorias que previenen la reinhalación de CO<sub>2</sub> (Gibson, 1976). Como se observa en la **Tabla 1**, los fabricantes sugieren flujos de O<sub>2</sub> para cada dispositivo a fin de barrer el espacio muerto dentro de ellos y establecen la concentración de O<sub>2</sub> esperada según dicho flujo. Sin embargo, estudios experimentales han demostrado que en los dispositivos de bajo flujo – de hasta 15Lts/min - como las puntas nasales, las mascarillas simples o las mascarillas reservorio, la FiO<sub>2</sub> proporcionada disminuye proporcionalmente con la frecuencia respiratoria, por lo que no es confiable asumir la FiO<sub>2</sub> proporcionada ni se ha podido demostrar que proporcionan 60% de FiO<sub>2</sub> como máximo (Wagstaff, 2007).

Dispositivo	Flujo de O <sub>2</sub> (Lts/min)	Concentración de O <sub>2</sub> (%)
Puntas nasales	1	24
	2	28
	3	32
	4	36
	5	40
	6	44
Mascarilla simple	5-6	40
	7-8	50
	9-10	60
Mascarilla reservorio	10-12	80-100

TABLA 1. Recomendaciones del fabricante (Teleflex Medical) respecto a los flujos de oxígeno a administrar en cada dispositivo y las concentraciones de oxígeno esperadas. O<sub>2</sub> = oxígeno. Traducido y adaptado de (Wagstaff, 2007).

Estas diferencias entre lo esperado y el oxígeno provisto en realidad se deben a que con cualquier sistema reservorio, la FiO<sub>2</sub> traqueal disminuye durante V<sub>E</sub> altos y flujos inspiratorios picos elevados – como lo es en los pacientes con drive respiratorio elevado. Los dispositivos convencionales de bajo flujo como puntas nasales o mascarilla facial son capaces de proveer un flujo de oxígeno de 15L/min como máximo. Aun en una



respiración tranquila, el flujo pico inspiratorio puede exceder los 30Lts/min, lo cual excede el flujo suplementario de oxígeno otorgado, diluyendo la  $FiO_2$  que inicialmente se buscaba proveer. Este problema es actualmente resuelto con el uso de nuevos dispositivos como las puntas nasales de alto flujo (PNAF) o el uso de ventilación mecánica no invasiva (VMNI) o invasiva (VMI).

## PUNTAS NASALES DE ALTO FLUJO

Las PNAF son capaces de proveer oxígeno suplementario caliente y humidificado a flujos mayores de 30 L/min a través de unas puntas nasales especializadas (Roca, 2010). Una mezcladora de oxígeno conectada al circuito es capaz de titular de manera precisa la  $FiO_2$  provista entre 21 y 100%. Sin embargo, como se mencionó previamente, para que dicha  $FiO_2$  pueda ser entregada de manera estable al alveolo, el dispositivo debe de ser capaz de igualar el flujo inspiratorio máximo del paciente a fin de disminuir la posible combinación con el aire ambiente (Chanques, 2013). Los parámetros iniciales del dispositivo se seleccionan según una evaluación cualitativa de la demanda de flujo inspiratorio del paciente – incluyendo la FR, el WOB y el uso de músculos accesorios – a fin de obtener una  $SpO_2$  en metas (Drake, 2018). Un estudio prospectivo con 17 pacientes demostró que las PNAF a flujos de 30L/min son capaces de disminuir el WOB y la concentración de  $CO_2$ , y conforme se aumenta el flujo a 45 o 60L/min se disminuyen progresivamente el esfuerzo inspiratorio mientras aumenta la distensibilidad pulmonar y la oxigenación (Mauri, 2017).

Otro estudio italiano que incluyó a 15 pacientes (Mauri, 2017) encontró que, comparado con los pacientes que utilizan mascarilla facial a 12Lts/min, los pacientes que utilizan PNAF a 40Lts/min presentan una menor  $P_{es}$  y una menor  $P_{TP}$ , con ello una menor carga de gasto metabólico durante el fenómeno inspiratorio, explicando así una menor producción de  $CO_2$ . Adicionalmente, se observó una disminución en el  $V_E$  a expensas de una disminución de la FR sin cambios en el  $V_T$ . Dado que los niveles de  $CO_2$  se mantuvieron igual pese a una disminución en el  $V_E$ , se entiende que el efecto de las PNAF es el disminuir la concentración del mismo en la vía aérea superior – consecuentemente disminuyendo el  $V_D$  – aunado al efecto ya mencionado de disminución de su producción. Es importante hacer notar que otros estudios reportan que el aclaramiento de la vía aérea y la función mucociliar son optimizados por la capacidad de las PNAF de proveer aire humidificado y caliente, a diferencia de los dispositivos de bajo flujo (Chidekel, 2012). Un estudio con 40 pacientes bajo terapia con PNAF demostró que un mayor flujo está directamente relacionado con mayor confort conforme aumenta el nivel de gravedad de la hipoxemia, así como una temperatura menor – 31° en vez de 37° - también se asocia a mayor comodidad (Mauri, 2018).

Un estudio inglés fue el primero en demostrar en una cohorte de pacientes post-operados que el uso de las PNAF aumenta el volumen pulmonar al final de la espiración en un 25%, aumentando con ello la FRC gracias a un efecto agregado: la generación de hasta 3cmH<sub>2</sub>O de presión positiva dentro de la vía aérea (Corley, 2011). Inherentemente, la capacidad de ocasionar una mayor FRC provoca un reclutamiento alveolar que contribuye adicionalmente a revertir la hipoxemia. Dichos efectos son dependientes de flujo y dependen de la

cooperación del individuo: debe mantener la boca cerrada para poder generar la presión espiratoria en cuestión (Chanques, 2013). Estudios posteriores confirman que, gracias a las propiedades fisiológicas antes mencionadas, las PNAF son capaces de disminuir el esfuerzo inspiratorio y mejorar la oxigenación en los pacientes críticos (Vargas, 2015) además de mejorar la comunicación con el servicio tratante, disminuir la sensación de claustrofobia y la ansiedad (Drake, 2018) todas las cuales se observan en la **Tabla 2**.

Mejoría en la oxigenación
Disminución del espacio muerto por lavado de la vía aérea superior
Disminución del costo metabólico de la respiración
Generación de presión positiva en nasofaringe y tráquea
Mejoría del trabajo respiratorio (WOB)
Mejoría en las condiciones del gas inspirado (humidificación y calefacción)
Mejoría en la depuración de secreciones
Mayor confort
Menor retención de aire ambiente en el dispositivo

**TABLA 2.** Beneficios fisiológicos de las puntas nasales de alto flujo comparado con el uso de oxígeno a bajo flujo. Traducido y adaptado de (Drake, 2018)

El estudio neozelandés HOT-ER aleatorizó a 322 pacientes del área de urgencias con  $SpO_2 < 90\%$  de un solo centro a recibir tratamiento con PNAF o con mascarilla reservorio, sin encontrar diferencias en la tasa de intubación (Jones, 2016). El estudio más robusto para el uso de las PNAF en la IRA tipo I se popularizó gracias al estudio FLORALI – siglas en inglés para “Efecto clínico de la asociación de ventilación no invasiva y terapia nasal de oxígeno a alto flujo en la resucitación de pacientes con daño pulmonar agudo” - realizado en 23 unidades de cuidados intensivos en Francia y Bélgica aleatorizando a 310 pacientes entre PNAF, oxígeno con mascarilla reservorio o VMNI (Frat, 2015). Dicho estudio demostró diferencias en la tasa de intubación en el subgrupo de pacientes con  $PaO_2/FiO_2 < 200$ , y una disminución de la mortalidad a 90 días en todos los pacientes del brazo con PNAF.

El primer meta-análisis publicado para resolver esta disputa, encontró mejoría en la tasa de intubación con el uso de PNAF o VMNI respecto al uso de oxígeno a bajo flujo, sin cambios significativos en la mortalidad (Zhao, 2017). Ante la gran variedad de estudios clínicos aleatorizados y debido a la heterogeneidad entre ellos, un meta-análisis del grupo Cochrane establece que no se ha demostrado que el uso de PNAF en la IRA tipo I sea más efectivo que el uso de oxigenoterapia convencional ya que no se ha probado que modifiquen los días de estancia hospitalaria, el manejo ventilatorio posterior, la mortalidad o los niveles de  $CO_2$ . Además, debido a que sólo existen dos estudios clínicos controlados que comparan PNAF con VMNI, no establece recomendaciones tampoco respecto a los beneficios de uno u otro dispositivo (Corley, 2017). Un tercer meta-

análisis que buscó comparar PNAF, oxigenoterapia convencional y VMNI en la IRA tipo I encontró una menor tasa de intubación en pacientes con PNAF o VMNI con respecto a la terapia convencional – sin diferencias entre los dos primeros – pero sin encontrar diferencias en la mortalidad (Ni, 2017). Estos resultados, pese a no ser contundentes, generan una dirección favorable para el uso de las PNAF en la atención inicial de los pacientes con IRA tipo I, sobre todo si tomamos en cuenta las ventajas fisiológicas ya estudiadas en las últimas décadas (Drake, 2018).

Debido a que el grado de evidencia aun permanece bajo y a lo relativamente nueva de esta terapia en las áreas de urgencias y cuidados intensivos, aun no existen guías ni consensos específicos respecto a su uso (Ischaki, 2017), debiendo limitarse a las unidades donde se pueda mantener una monitorización estrecha (Spoletini, 2015). Una de las principales preocupaciones para su uso en la IRA tipo I, es el retraso de la intubación ya que como lo demostró un estudio retrospectivo sudcoreano la intubación temprana en los pacientes que fallaron a las PNAF disminuye la mortalidad – 39.2% vs. 66.7%, la tasa de extubación – 37.7% vs. 15.6% - y los días libres de ventilador – 8.6 vs. 3.6 días (Kang, 2015). Para ello, un grupo español desarrolló el índice de oxigenación – frecuencia respiratoria - ROX por sus siglas en inglés – que evaluó prospectivamente el cociente de  $(SpO_2/FiO_2) / FR$  en pacientes con IRA tipo I secundario a neumonía (Roca, 2016). El estudio concluyó que todo valor  $\geq 4.88$  a 12 horas de haber iniciado la terapia con PNAF indica que el paciente no requeriría manejo avanzado en el futuro. Sin embargo, el valor predictivo negativo de la escala es muy bajo por lo que no es capaz de establecer que pacientes requerirán intubación, ni tampoco fue validada para tiempos de espera menores a 12 horas, limitando con ello su uso. Un estudio *post-hoc* de FLORALI encontró que el aumento en la frecuencia cardiaca es el único predictor de intubación tras una hora de iniciada la terapia con PNAF (Frat, 2018). Es por ello, que hoy por hoy, FLORALI sigue determinando los criterios de falla a PNAF consensados inicialmente para su estudio siendo una  $FR > 40$ ,  $pH \leq 7.35$  o  $SpO_2 < 90\%$  por más de 5 minutos (Frat, 2015).

El uso de PNAF los pacientes inmunosuprimidos suena atractivo debido a que la tasa de mortalidad asociada al uso de VMI en estos pacientes ha demostrado llegar hasta un 40 a 60% (Ischaki, 2017). Los estudios existentes presentan resultados promisorios pero contradictorios: un estudio francés (Coudroy, 2016) y un estudio *post-hoc* de FLORALI (Frat, 2016) demostraron menor tasa de intubación en los pacientes con PNAF comparados con el uso de VMNI o terapia con oxígeno suplementario a bajo flujo; en cambio un estudio *post-hoc* de un ensayo clínico controlado en 22 terapias intensivas de Francia y Bélgica que buscaban el efecto de VMNI en este subgrupo de pacientes, no mostró diferencias al utilizar PNAF (Lemiale, 2017). Una posibilidad adicional es el uso conjunto de VMNI y PNAF, sin embargo presenta resultados contradictorios ya que FLORALI no encontró diferencias, mientras que otro estudio retrospectivo mostró una menor tasa de intubación y mortalidad al combinar ambos modos (Mokart, 2015). Pese a que estas diferencias no son comparables, hoy la terapia con PNAF en la IRA tipo I en pacientes inmunosuprimidos se considera una adecuada opción como primera línea, ya que FLORALI es el único estudio de naturaleza prospectiva (Ischaki, 2017). Recientemente se publicó la metodología de un estudio prospectivo en 30 diferentes unidades de cuidados intensivos francesas que

buscará asignar aleatoriamente a pacientes inmunosuprimidos a PNAF o oxigenoterapia convencional, buscando demostrar mortalidad y tasa de intubación (Azoulay, 2018). Es importante destacar, que los estudios realizados en esta subpoblación incluyeron en su gran mayoría a pacientes con inmunosupresión asociada a tratamiento de cáncer o neoplasias hematológicas, con muy poca representatividad de pacientes con infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).

Las guías de manejo de la fibrosis pulmonar idiopática son hoy por hoy el estándar de cuidado para la mayoría de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID). En dichas guías existe una fuerte recomendación en contra del uso de VMI debido al proceso irreversible y progresivo de dichas patologías (Raghu, 2015). Con escasa evidencia al respecto de su uso, las PNAF de alto flujo tienen sustento fisiológico para ser indicadas en pacientes descompensados con infección o exacerbación aguda (Faverio, 2018). El único estudio reportado es de índole retrospectiva en 84 pacientes con EPID y deseos de no reanimación en Japón, sin encontrar diferencias en la mortalidad a 30 días, pero encontrando mayor confort del paciente y menos efectos adversos (Koyauchi, 2018).

En los pacientes con EPOC – es decir, IRA tipo II – los principios y ventajas fisiológicas de las PNAF han sido demostrados: la disminución del espacio muerto, administración de PEEP y mejoría en el aclaramiento mucociliar (Ischaki, 2017). Desafortunadamente todos estos estudios han sido probados en pacientes con EPOC estable, excepto un estudio retrospectivo en 33 pacientes con exacerbación de EPOC realizado en Corea del Sur que observó una mejoría de hasta 4mmHg en la hipercapnia con respecto a la oxigenoterapia convencional (Sun Kim, 2018). Esta falta de evidencia hace necesario el contar con ensayos clínicos aleatorizados que comparen el uso de PNAF por encima del estándar actual de tratamiento con VMNI, antes de poder emitir una recomendación respecto a su uso en este subgrupo de pacientes.

La guía clínica del manejo de ventilación no invasiva en los pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada (ICD) de la Sociedad Europea de Cardiología recomienda las PNAF como una alternativa en los pacientes con padecimientos sub-agudos, en los que se planea utilizar la VMNI durante un largo periodo de tiempo o en el destete ventilatorio de este subgrupo de pacientes (Masip, 2018). Dichas recomendaciones están sustentadas en la poca disponibilidad de evidencia, existiendo un solo ensayo clínico aleatorizado en pacientes agudos donde compararon el uso de PNAF contra oxigenoterapia convencional y encontraron una disminución en la frecuencia respiratoria en la primera hora (Makdee, 2017). Sin embargo, no existe aun evidencia que compare las PNAF con el estándar de cuidado – VMNI – o que al menos muestre mejoría en variables más significativas como la tasa de intubación o mortalidad.

## **VENTILACION MECANICA NO INVASIVA**

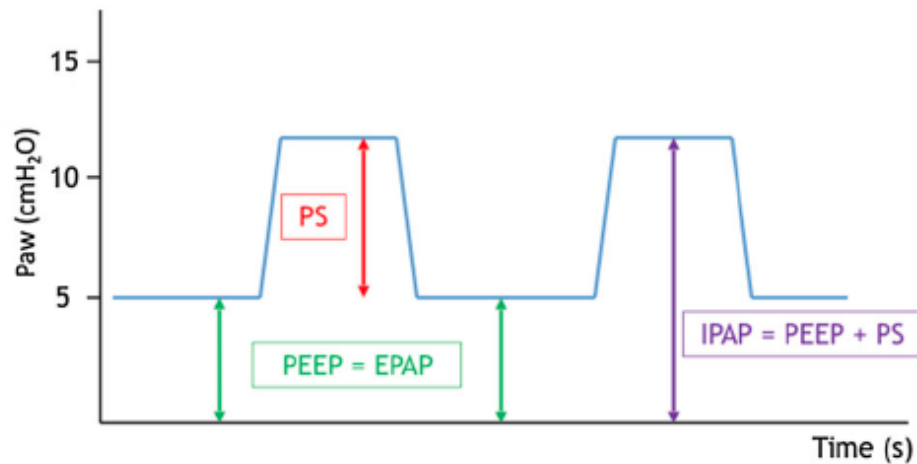
La ventilación mecánica no invasiva (VMNI) consiste en la administración de presión positiva a través de la vía aérea superior del paciente por medio de una máscara o dispositivo similar denominado interfaz

(Baudouin, 2002) y con ello evitar las complicaciones que conlleva el manejo avanzado de la vía aérea con un tubo endotraqueal o cánula de traqueostomía. Concebida inicialmente en el tratamiento de los trastornos respiratorios del dormir con el fin de asegurar la permeabilidad de la vía aérea durante el sueño, fue a partir de la década de los 90's que su uso se extendió en el manejo de la IRA (Simonds, 2015).

Las ventajas fisiológicas del uso de presión positiva – tanto invasiva como no invasiva – dentro del tórax incluyen (a) un aumento de la ventilación alveolar y (b) una disminución del WOB. Por ello, en pacientes con IRA, la VMNI disminuye significativamente la  $\text{PaCO}_2$  y su consecuente acidosis al producir un aumento del  $V_T$  (Pisani, 2016). La mejoría en el WOB fue demostrado al comprobar que un nivel adecuado de presión positiva es capaz de reducir la  $P_{es}$  y la  $P_{TP}$  (Brochard, 1990). Adicionalmente, esta presión positiva se brinda también al final de la espiración – PEEP extrínseca – lo que permite vencer la PEEP intrínseca generada por el colapso de la vía aérea en los padecimientos obstructivos. El uso de presión positiva disminuye la FRC mejorando con ello la distensibilidad pulmonar y el reclutamiento alveolar; la mejoría de estos espacios ahora ventilados, disminuye a su vez el trastorno V/Q generando una distribución más uniforme del aire inspirado (Pisani, 2016). A su vez, existen complicaciones aunadas al uso de dicha presión como la disminución del gasto cardiaco, la generación de úlceras faciales, la obstrucción de la vía aérea por impactación de moco, la aspiración de secreciones y las interacciones paciente-ventilador, mismas que representan hasta el momento una contraindicación relativa para su uso (Gay, 2009).

La VMNI tiene dos modalidades básicas, ambas dependientes de presión. La presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) consiste en determinar un nivel de presión continua que se establecerá en el paciente, tanto en el proceso inspiratorio como espiratorio. Ello significa que el ventilador aplica presión pero no brinda asistencia ventilatoria per se, sino que aplica una presión para abrir una vía aérea colapsada – como en los pacientes con SAOS – o para vencer la presión hidrostática intra-alveolar como es el caso de los pacientes en edema agudo pulmonar (Masip, 2018). Existe también el modo binivel - inicialmente patentado como BiPAP- donde se fija una presión determinada para la inspiración que se denomina presión positiva inspiratoria de la vía aérea – IPAP por sus siglas en inglés – y se fija también una segunda presión para espiración denominada presión positiva espiratoria (EPAP) como se observa en la **Figura 2**. La diferencia de presión entre ambos se denomina presión soporte (PS) y determina la asistencia ventilatoria con la que se provee al paciente. Adicionalmente, esta PS puede ser provista en tres modalidades: (a) el modo S o espontáneo, en el que el ventilador provee asistencia a cada respiración según el esfuerzo respiratorio del paciente; (b) el modo T o controlada, en el que el ventilador brinda asistencia acorde a una frecuencia respiratoria programada y controlando también la relación inspiración/espiración (I:E) a través de un tiempo inspiratorio fijo; (c) el modo S/T en el que el ventilador opera en modo espontáneo pero que cuenta con una frecuencia respiratoria de respaldo en caso de que la frecuencia respiratoria del paciente disminuya por debajo del valor fijado (Davidson, 2016). No existen aun estudios que comparen las ventajas de usar PS en modo S vs. T en pacientes con IRA, pero si existen estudios que demuestran que usar ventiladores específicos para VMNI generan mejores

resultados clínicos. Esto se debe a la capacidad de estos dispositivos para compensar las fugas inherentes al uso de las interfaces (Olivieri, 2012).



**FIGURA 2.** Representación gráfica del modo Presión Soporte en una curva escalar de presión tiempo. EPAP = Presión positiva espiratoria de la vía aérea; IPAP = Presión positiva inspiratoria de la vía aérea; PEEP = Presión positiva al final de la espiración; PS = Presión soporte; Copiado y traducido de (Margutti, 2017)

Una VMNI exitosa requiere de una interfaz con un sello adecuado, ya sea mascarilla oronasal, facial completa o casco. Dicho sello hermético es indispensable para proveer al paciente de una adecuado soporte ventilatorio, por lo que los pacientes con malformaciones faciales o trauma no son candidatos a esta modalidad, siendo en conjunto con la obstrucción fija de la vía aérea las únicas contraindicaciones absolutas al uso de VMNI. Las contraindicaciones relativas incluyen el deterioro del estado de alerta (Escala de Coma de Glasgow <8) o un pH < 7.15 (Davidson, 2016). Como se hablará más adelante, salvo el uso de casco en pacientes con Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA) no se ha demostrado que el uso de una interfaz tenga superioridad sobre otra (Conti, 2007), cada una presentando ventajas por encima de la otra según la situación clínica del paciente: posibilidad de vía oral, sensación de claustrofobia, sello adecuado, forma facial, molestias oculares, cantidad de ruido, etc.

La guía británica para el uso de VMNI sugiere también monitorizar estrechamente los niveles de SpO<sub>2</sub> apegándose a las metas previamente mencionadas según el tipo de IRA que tenga el paciente. Así mismo, como se ve en la **Tabla 3**, recomienda vigilar la presencia de fugas y las interacciones paciente-ventilador sobretodo en pacientes con requerimientos altos de flujo (>4L/min) y un cuidadoso manejo de la fisioterapia pulmonar a fin de mejorar la retención de secreciones generada por la colocación de una presión positiva en la vía aérea (Davidson, 2016).

<b>Problema</b>	<b>Causa</b>	<b>Solución</b>
Ciclado del ventilador independiente del esfuerzo del paciente	Sensibilidad excesiva del disparo o fuga por mascarilla	Ajustar disparo Reducir fuga por mascarilla
Ventilador que no dispara pese a evidente esfuerzo del paciente	Fuga excesiva por mascarilla Muy baja sensibilidad del disparo	Reducir fuga por mascarilla Ajustar disparo En ENM considerar cambio a PCV
Expansión inadecuada del tórax pese a disparo aparente del ventilador	Volumen corriente inadecuado	Aumentar IPAP En ENM considerar Ti más largo
Respiración paradójica	Obstrucción de vía aérea superior	Evitar flexión del cuello Aumentar EPAP
Esfuerzo espiratorio prematuro del paciente	Ti excesivo IPAP excesivo	Ajustar según sea necesario

**TABLA 3.** Dificultades técnicas: una guía para cuando la VMNI falla. ENM= enfermedades neuromusculares; EPAP = presión positiva espiratoria de la vía aérea; IPAP = presión positiva inspiratoria de la vía aérea; PCV = ventilación por presión control; Ti = tiempo inspiratorio. *Traducido y adaptado de (Davidson, 2016)*

En los pacientes con IRA tipo II por EPOC existe evidencia de que el uso de oxígeno suplementario en la fase pre-hospitalaria disminuye la mortalidad en un 78% (Austin, 210). Sin embargo, existen estudios que demuestran que el uso de dicha medida por encima de la meta recomendada (88 a 92% de SpO<sub>2</sub>) aumenta el grado de acidosis respiratoria y su consecuente mortalidad (Plant, 2000). Desde 1995, en el que Brochard estableció la mejoría en mortalidad con el uso de VMNI en pacientes con exacerbación aguda de EPOC (EAEPOC) a través de un ensayo clínico controlado multicéntrico (Brochard, 1995), se reconocen 3 situaciones clínicas en las cuales se sugiere el uso de VMNI en esta población de pacientes: (a) Paciente con una acidosis respiratoria modesta con el fin de evitar deterioro clínico; (b) Como alternativa de la VMI en el paciente que cumple con criterios para la misma, pero en quien las condiciones clínicas hacen más favorable darle oportunidad al manejo no invasivo; (c) Como tratamiento “techo” para pacientes que no son candidatos a VMI

(Davidson, 2016)

Todo ello basado en vasta evidencia que asocia el uso de VMNI con una menor mortalidad (RR 0.4), menor necesidad de intubación (RR 0.42), mejoría en parámetros bioquímicos como pH y pCO<sub>2</sub>, menor tasa de falla al tratamiento (RR 0.5) y menor tiempo de estancia hospitalaria (3.42 días de diferencia promedio ajustada) (Ram, 2004). Más aún, al comparar pacientes con EAEPOC que fallan a VMNI y los que son manejados con VMI, se observó que no hay diferencia en sobrevida, pero que aquellos que son exitosos con VMNI tienen menos días de estancia intrahospitalaria, menores costos hospitalarios y menor tasa de readmisión en el año siguiente a la exacerbación (Conti, 2002). Estas conclusiones no son válidas en pacientes con paro respiratorio, episodios apneicos, agitación psicomotor que requiera sedación, bradicardia <60 latidos por minuto o hipotensión sistólica <80mmHg ya que estos pacientes fueron excluidos del estudio (Davidson, 2016).

Estos resultados llevaron al uso indiscriminado de VMNI en muchos centros hospitalarios lo que generó que la evidencia presentada en los ensayos clínicos, no se viera reflejada en la aplicación clínica diaria. Para ello, las guías británicas sugieren iniciar VMNI posterior al uso de oxígeno suplementario en metas para EAEPOC cuando no se cumpla un  $\text{pH} \geq 7.35$   $\text{pCO}_2 \leq 45\text{mmHg}$  o  $\text{FR} < 23 \text{ rpm}$  (Davidson, 2016). Ello apoyado también por las guías europeas/americanas en las que no se recomienda el uso de VMNI como profilaxis en pacientes con EAEPOC con  $\text{pH} > 7.35$  (Rochweg, 2017).

Una vez instaurada la mejoría en la frecuencia respiratoria o en los valores de pH dentro de las primeras 4 horas, pueden considerarse como adecuada respuesta a la VMNI y predicen el no requerir VMI en la mayoría de los casos (Plant, 2001). Asimismo, pese a que no existe un valor de corte para sugerir el uso de VMI como primer instancia, se ha demostrado que el uso de VMNI con  $\text{pH} \leq 7.25$  acarrea una mayor tasa de fallas (Conti, 2002), sin embargo estas mismas guías refuerzan el concepto de proveer a los pacientes con EAEPOC con indicación clara de VMI una oportunidad con VMNI siempre manteniendo vigilancia estrecha y el equipo de intubación cercano y disponible. Esta recomendación se debe a los beneficios adicionales a la disminución en la mortalidad, como menor tasa de neumonías nosocomiales (RR 0.26) y menor tasa de intubación (RR 0.41) (Rochweg, 2017). Cuando la intubación se considera inevitable es en aquellos pacientes desarrollando paro respiratorio,  $\text{pH} < 7.15$ , patrón respiratorio de ahogo, evidencia de falla hemodinámica o que presentan falla/contraindicaciones para el uso de VMNI (Davidson, 2016).

Otras poblaciones de pacientes obstructivos como los pacientes con asma no cuentan con evidencia tan contundente. Dado que la incidencia de pacientes con asma que requieren apoyo mecánico es baja y de esos sólo cerca del 40% reciben VMNI (Stefan, 2016), los estudios son en su mayoría de naturaleza retrospectiva. En su conjunto, suelen reflejar que los pacientes con VMNI tienen mejoría en parámetros fisiológicos pero no en mortalidad o tasa de intubación. Más aún, debido al comportamiento natural de la enfermedad, se cree que el relativo éxito reportado en los estudios con VMNI se debe a un menor nivel de gravedad comparado con los pacientes que reciben manejo inmediato con VMI. Es así como aun no existe evidencia del uso de VMNI en los pacientes con asma que acuden con IRA al área de urgencias (Rochweg, 2017).

Los pacientes con enfermedades neuromusculares (ENM) o con alteraciones de la caja torácica representan otra población de pacientes que se benefician del uso de VMNI. Es bien conocido que en estos pacientes el nivel de insuficiencia respiratoria se correlaciona con progresión de la enfermedad y, dado que por la fisiopatología propia de estos padecimientos, los primeros síntomas se presentan durante el sueño, estos suelen ya utilizar VMNI nocturna. A diferencia de los pacientes con EAEPOC en los que la acidosis es más importante que los niveles de hipercapnia, los pacientes con ENM pueden desencadenar un cuadro de insuficiencia con pequeños cambios en los niveles de  $\text{PaCO}_2$  (Bourke, 2006) por lo que la BTS sugiere el uso de VMNI cuando exista IRA con hipercapnia pese a que esta no se refleje en los cambios en el pH. Más aún, debido a la dificultad de retirar la VMI de estos pacientes, las guías recomiendan que en caso de presentar IRA en presencia de una capacidad vital forzada ( $\text{FVC} < 1\text{L}$  o con  $\text{FR} > 20 \text{ rpm}$  pese a normocapnia, se inicie



la VMNI a fin de evitar una descompensación que termine en intubación orotraqueal (Davidson, 2016). Es importante mencionar que en esta población de pacientes se sugiere utilizar una ventilación controlada ya que en muchas ocasiones los pacientes son incapaces de generar el esfuerzo muscular para desencadenar el disparo del ventilador. Asimismo, los pacientes con ENM a diferencia de los pacientes con trastornos en la caja torácica requieren niveles relativamente bajos de PS usualmente entre 5 y 10 cmH<sub>2</sub>O.

Las ventajas del uso de VMNI en pacientes con edema agudo de pulmón de origen cardiogénico se demostraron desde principios de la década de los 90's en el primer estudio que evidenció mejoría en la frecuencia respiratoria, la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> y la necesidad de intubación en 39 pacientes aleatorizados para recibir CPAP a 10cmH<sub>2</sub>O o oxígeno suplementario (Bersten, 1991). El estudio más grande en estos pacientes incluyó a 1069 individuos de 26 diferentes servicios de urgencias del Reino Unido (Gray, 2008) y demostró que la VMNI – independientemente de usar CPAP o binivel – provee mejoría en los síntomas y parámetros metabólicos comparado con el oxígeno suplementario, pero sin mejoría en la mortalidad. Posteriormente Cochrane en un meta-análisis de 32 estudios concluyó que el uso de VMNI disminuyó la mortalidad (RR 0.66) y la necesidad de intubación (RR 0.56), sin aumentar la incidencia de infarto agudo al miocardio (IAM) durante o después de la aplicación de la presión positiva (Vital, 2013). Es así como se recomienda el uso de VMNI como primera línea en el edema agudo de pulmón, incluyendo en lo posible el tratamiento pre-hospitalario y excluyendo de esta recomendación a los pacientes con IAM en curso o choque cardiogénico, ya que esta población ha estado tradicionalmente excluida de los estudios clínicos (Rochweg, 2017).

El uso de VMNI en la IRA tipo I surgió como una alternativa buscando replicar los desenlaces mostrados en el manejo agudo de los pacientes con EPOC. En este subgrupo de pacientes se agrupan los pacientes con falla hipoxémica, neumonía adquirida en la comunidad (NAC) y, como consecuencia más grave, el SIRA. Ello genera heterogeneidad en las causas y fenotipos de pacientes admitidos en los estudios, dificultando por años el apropiado diseño metodológico de estudios controlados. Los pacientes con IRA tipo I tienden a tener un mayor WOB por lo que no se benefician de uso de CPAP y requieren de una mayor PS, ello les permite disminuir los niveles de esfuerzo muscular pero acarrea el manejo de un mayor V<sub>T</sub> y consecuentemente produce mayor fuga aérea, insuflación gástrica e intolerancia por parte del paciente (L'Her, 2005). Independientemente de esto, existe evidencia que la capacidad de mantener parámetros de protección pulmonar – como V<sub>T</sub> < 6ml/kg de peso predicho – es virtualmente imposible de alcanzar. Un estudio francés en 47 pacientes con IRA tipo 1 bajo VMNI demostró que mantienen un V<sub>T</sub> promedio de 9.8ml/kg de peso predicho. También probó que un V<sub>T</sub> mayor a 9.5ml/kg de peso predicho bajo VMNI es un valor predictor de falla a la misma (Carteaux, 2016). El conjunto de mayor esfuerzo muscular acompañado de mayor V<sub>T</sub> genera una elevación de la presión transpulmonar condicionando volutrauma y mortalidad, como se describirá más adelante.

El primer estudio a favor del uso de VMNI en pacientes con IRA tipo I fue en el 2007 mostrando que disminuye la tasa de intubación en un 54% (Antonelli, 2007). Dichos resultados no han podido ser replicados,

presumiblemente debido a que se realizaron en un centro con amplia experiencia en el uso de VMNI. Más aún, dado que el otro 46% de los pacientes falló a VMNI – porcentaje que sigue siendo elevado para un centro de expertos – otros estudios han reportado que el principal riesgo de colocar la VMNI en pacientes con IRA tipo I es retrasar la intubación (Brochard, 2014). El estudio FLORALI demostró que en pacientes con IRA tipo I, la mortalidad con VMNI es aun mayor que en pacientes con tratamiento convencional con oxígeno suplementario. Sin embargo, se argumenta que dicho estudio no evalúa adecuadamente VMNI debido a que solo se utilizó VMNI en periodos de 8 horas con periodos intermitentes de PNAF (Frat, 2015). Posteriormente, se demostró que el uso de la VMNI en la IRA tipo I había mejorado a lo largo del tiempo – del 2002 en comparación con el 2011 – debido a la capacidad para seleccionar pacientes de manera cuidadosa, específicamente en pacientes con inmunosupresión o postquirúrgicos (Demoule, 2016). Sin embargo, no fue hasta un estudio post-hoc de la cohorte LUNGSAFE que analizó los 436 pacientes con SIRA manejados con VMNI que se demostró que la mortalidad en los pacientes que fallan a la VMNI aumenta en un 30%, especialmente en pacientes con  $PaO_2/FiO_2 \leq 150$  (Bellani, 2017). Ello hace que las guías actuales no puedan llegar a un consenso respecto al uso de VMNI en los pacientes con IRA tipo I, recomendando su uso exclusivamente si se cuenta con un equipo entrenado en el uso de la misma dentro de un área de cuidados intensivos, en pacientes cuidadosamente seleccionados y con un equipo de respuesta disponible para iniciar la VMI en cuanto se haga evidente el primer dato de falla (Rochweg, 2017). El único ensayo clínico controlado que ha demostrado impacto de la VMNI en la tasa de intubación y en la mortalidad de los pacientes con SIRA fue desarrollado en Chicago con el uso de casco; dichos resultados son adjudicados al potencial del casco para proveer un PEEP de 10cmH<sub>2</sub>O sin generar fugas, sin poder cuantificar en realidad el V<sub>T</sub> que se provee al paciente, considerando este ultimo factor como una fuerte limitante de dicho estudio (Patel, 2016). Un meta-análisis posterior confirmó el potencial del casco para disminuir la mortalidad – a diferencia del uso de mascarilla oronasal – pero menciona la poca evidencia de calidad existente para poder hacer una recomendación más extensa (Xu, 2017).

En un inicio, hubieron estudios observacionales que mostraron que la tasa de fallo depende de la existencia de choque, acidosis metabólica o hipoxemia grave (Rana, 2006). Posteriormente, otro estudio determinó que el nivel de gravedad del SIRA era el principal factor determinante de falla, abriendo la posibilidad de tratar a los pacientes con SIRA moderado ( $\geq 200$ ) con VMNI a fin de evitar la intubación (Chawla, 2016). Dichos resultados fueron confirmados en el estudio más reciente que establece que una  $PaO_2/FiO_2$  menor a 200 y un V<sub>T</sub> >9ml/kg de peso predicho en la primera hora de VMNI es pronóstico de falla, estando este último factor directamente relacionado con mayor mortalidad a 90 días (Frat, 2018). Ante este panorama, se han desarrollado una serie de escalas pronósticas de falla a VMNI; la más recientemente desarrollada y validada para pacientes con IRA tipo I es la escala HACOR – visible en la **Tabla 4** – en la que una suma >5 puntos en la primera hora de haber iniciado la VMNI predice falla a la misma (Duan, 2017) estableciendo incluso que la intubación de estos pacientes en las primeras 12 horas tiene repercusiones en la mortalidad.

Frecuencia Cardíaca	$\leq 120$	0
	$\geq 121$	1
pH	$\geq 7.35$	0
	7.30-7.34	2
	7.25-7.29	3
	$< 7.25$	4
GCS	15	0
	13-14	2
	11-12	5
	$\leq 10$	10
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	$\geq 201$	0
	176-200	2
	151-175	3
	126-150	4
	101-125	5
	$\leq 100$	6
Frecuencia Respiratoria	$\leq 30$	0
	31-35	1
	36-40	2
	41-45	3
	$\geq 46$	4

**TABLA 4.** Escala HACOR para predecir falla a VMNI en pacientes con Insuficiencia Respiratoria tipo I. *Traducido y adaptado de (Piraino, 2017)*

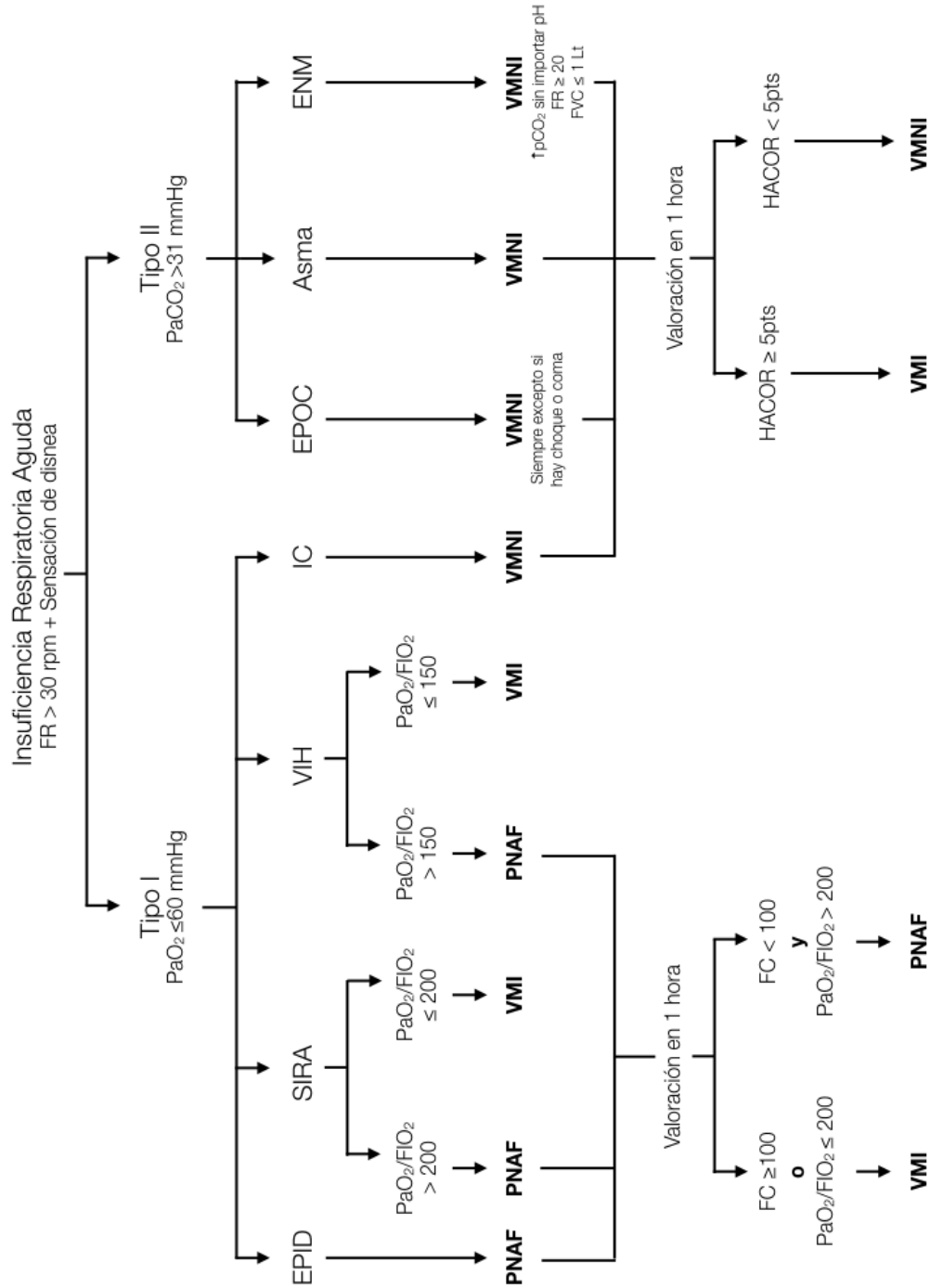
Se ha intentado demostrar que los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) son una subpoblación con IRA tipo I que se comporta diferente al resto de los pacientes con SIRA. El único ensayo clínico controlado en estos pacientes demostró una mejoría en las tasas de intubación y mortalidad; sin embargo, un análisis posterior mostró que los beneficios se observan únicamente en pacientes con EPOC que desarrollaron NAC, es decir, desarrollan IRA tipo II (Confalonieri, 1999). Por ello, aun no se recomienda el iniciar VMNI en pacientes con NAC salvo que exista EPOC subyacente, ateniendo el manejo de esta entidad al igual que el resto de la IRA tipo I (Ferrer, 2015). Así mismo en los pacientes con EPID existen muy pocos estudios que analicen los desenlaces de estos pacientes con el uso de VMNI. Todos ellos son retrospectivos y series de casos cuyas conclusiones son que se puede dar un ciclo corto de VMNI en estos pacientes con el fin de

identificar a los pacientes respondedores – usualmente relacionado con un menor grado de enfermedad – sin embargo, ello no tiene repercusiones en la mortalidad, por lo que el uso de VMNI se considera futil.

Una subpoblación que sale de esta recomendación son los pacientes con IRA tipo I con inmunosupresión. Tras el primer estudio en esta subpoblación en el año 2001, que mostró una mejoría en la mortalidad desde un 80% hasta un 50% con el uso de VMNI comparado con el uso de VMI (Hilbert, 2001), se continuaron investigando estos desenlaces en inmunosuprimidos. Más recientemente, otro estudio retrospectivo en 158 unidades de cuidados intensivos italianas, el uso de VMNI está asociada con una menor mortalidad comparada con el uso de VMI (Gristina, 2011), siendo incluso un predictor independiente de sobrevida. Sin embargo, estudios posteriores no han podido asociar estos mismos hallazgos (Frat, 2016). Pese a que no existe gran cantidad de evidencia al respecto, debido a las ventajas ya mencionadas previamente de evitar la intubación orotraqueal en este subgrupo de pacientes, las guías europeas/americanas recomiendan el uso de VMNI condicionado a poder monitorizar la respuesta del paciente y su rápida intubación en caso de ser necesario (Rochweg, 2017). Al igual que con las PNAF, la mayoría de los estudios son realizados en pacientes con neoplasias hematológicas o inmunosupresión por trasplante, con poca inclusión de pacientes con VIH - cuyo comportamiento y grupo etario varían en gran medida de estos – por lo que actualmente se encuentra en desarrollo un ensayo clínico controlado chino buscando encontrar la utilidad de VMNI en pacientes con VIH/SIDA (Li, 2017).

## **PROPUESTA DE ALGORITMO PARA EL MANEJO DE LA IRA**

Con base a la evidencia anteriormente descrita, es posible elaborar un algoritmo de manejo basado en evidencia para el manejo de los pacientes con IRA que ingresan al Área de Urgencias Respiratorias (AUR) del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) como se muestra en la **Figura 3**.



**FIGURA 3.** Algoritmo propuesto para el manejo de la Insuficiencia Respiratoria Aguda en el Área de Urgencias Respiratorias del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias; ENM = Enfermedad neuromuscular; EPID = Enfermedad pulmonar intersticial en estudio; EPOC = Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; FC = Frecuencia cardiaca; FiO<sub>2</sub> = Fracción inspirada de oxígeno FR = frecuencia respiratoria; FVC = Capacidad Vital Forzada; HACOR = Escala HACOR (ver **tabla 4**). IC = Insuficiencia Cardiaca; PaCO<sub>2</sub> = Presión arterial de dióxido de carbono; PaO<sub>2</sub> = Presión arterial de oxígeno; PNAF = Puntas nasales de alto flujo; SIRA = Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda; VIH = Virus de inmunodeficiencia humana; VMI = Ventilación mecánica invasiva; VMNI = Ventilación mecánica no invasiva

## **DEFINICIÓN DEL PROBLEMA**

Actualmente, no se cuenta con una estadística unificada e integral de los desenlaces de los pacientes con IRA según su manejo ventilatorio en el Área de Urgencias Respiratorias (AUR) en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER). Ello evita conocer realmente los desenlaces de las decisiones clínicas que se toman diariamente, evitando con ello la retroalimentación necesaria para la corrección de errores. Asimismo, el no contar con estos desenlaces impide estandarizar el manejo terapéutico; lo que a su vez dificulta el unificar criterios y normar conductas en el manejo ventilatorio de dichos pacientes dificultando el gozar de los beneficios que la estandarización conlleva. El generar un algoritmo basado en la evidencia médica actual y adaptado a nuestro centro se vuelve prioritario a fin de mejorar la calidad en la atención del paciente y disminuir los costos de dicha atención.

## **JUSTIFICACIÓN**

En 2017, un estudio piloto basado en actas administrativas del INER (no publicado) mostró que de los 237 pacientes que requirieron VMNI en el AUR del INER durante 6 meses, el 21% falló a dicho modo ventilatorio. Este estudio sin embargo no tomó en cuenta las variables clínicas contenidas en el expediente, no exploró otros métodos de ventilación como las PNAF, no proveyó seguimiento de falla fuera del área de urgencias ni asoció datos de mortalidad. El utilizar datos más confiables y con desenlaces clínicos más objetivos permitirá generar un consenso en el AUR a fin de unificar criterios y generar un algoritmo de manejo clínico de los pacientes con IRA.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el mejor algoritmo clínico para el manejo de la Insuficiencia Respiratoria Aguda en el servicio de Urgencias Respiratorias del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias según la adaptación de la evidencia actual a la realidad clínica?

## **HIPÓTESIS**

La implementación de un algoritmo clínico para el manejo de la IRA en el AUR reducirá la mortalidad en un 15%.

La hipótesis específica es que la tasa de fallo a VMNI y a PNAF en el INER será mayor a la reportada en la literatura.



## **OBJETIVO GENERAL**

El objetivo general del proyecto es diseñar, validar e implementar un algoritmo clínico para el manejo de la Insuficiencia Respiratoria Aguda en el servicio de Urgencias Respiratorias del INER.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Justificar con evidencia la necesidad de un algoritmo clínico para el manejo de la IRA en el AUR del INER.
2. Diseñar, con base a lo reportado en la literatura y en conjunto con los resultados obtenidos en la generación de evidencia, un algoritmo clínico para el manejo de la IRA en el AUR del INER.
3. Validar entre pares un algoritmo clínico para el manejo de la IRA en el AUR del INER.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Inicialmente se realizó un estudio de cohorte retrospectiva con los pacientes adultos que ingresaron al Servicio de Urgencias Respiratorias del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias entre el 25 de diciembre del 2016 y el 24 de diciembre del 2017 y que requirieron algún tipo de asistencia ventilatoria ya sea: PNAF, VMNI o VMI. Con ello se buscará encontrar la mejor evidencia respecto a la práctica actual del manejo de los pacientes con IRA en el INER.

La búsqueda de evidencia fue a través de la revisión de los expedientes de los pacientes incluidos en el estudio. Los dos desenlaces principales buscados fueron (a) mortalidad intrahospitalaria y (b) la falla a VMNI o PNAF definida como la muerte en las primeras 72 horas o la necesidad de intubación orotraqueal y uso de ventilación mecánica invasiva posterior al uso de PNAF o VMNI. Para ello, las variables asociadas a la intubación que se recopilaron incluyeron: Gasometría previo a manejo, tiempo a la intubación, días de estancia en UCI, días de estancia hospitalaria, costos totales y costo subsidiado. Adicionalmente se buscaron otras variables clínicas que permitieron dar mayor contexto a la elaboración del algoritmo clínico como: diagnósticos de ingreso, SOFA, APACHE II y uso de vasopresores durante el modo ventilatorio.

Simultáneamente, se hizo una revisión de la literatura en busca de la mejor evidencia para justificar la creación de un algoritmo clínico con sustento teórico. Pese a que dicha revisión no fue sistemática, la búsqueda fue efectuada a través de la base de datos Pubmed para artículos de relevancia en inglés y español. Una vez generada la evidencia de los desenlaces estudiados, se procedió a contrastarlo con la evidencia actual bajo la siguiente metodología:

Se generaron dos algoritmos de manejo inicial bajo un marco conceptual. Uno de los algoritmos fue armado con base en la evidencia actual disponible, definiendo los niveles de evidencia según lo utilizado en la elaboración de las guías de práctica clínica CENETEC. En los casos en los que existía evidencia suficiente para determinar una recomendación, se declarará como “sin evidencia suficiente”. El segundo algoritmo fue armado con base en los hallazgos encontrados en la generación de evidencia, mostrando en primera instancia la conducta clínica más prevalente según la investigación y mostrando en segunda instancia su comparativo de mortalidad respecto a otras conductas. Ambos algoritmos se contrastarán para encontrar decisiones clínicas discordantes o desenlaces diferentes a los planteados en la literatura.

Dichos algoritmos y los puntos en discordia serán resaltados y presentados ante un equipo académico de médicos adscritos a consideración del Jefe de Servicio de Urgencias Respiratorias. Dicho equipo discutirá y resolverá la pertinencia de tomar tal o cual decisión clínica. Una vez

consensuado este algoritmo se presentará frente a un equipo multidisciplinario a consideración del Jefe de Servicio de Urgencias Respiratorias. Dicho equipo discutió a su vez la conveniencia y requerimientos logísticos necesarios para la implementación del algoritmo. Cualquier disputa respecto a la conducta terapéutica a seguir en alguna entidad clínica fue resuelta por la Jefa de Servicios Críticos del INER.

Los criterios de inclusión para el estudio fueron ser pacientes hospitalizados en el INER a través de la Unidad de Urgencias Respiratorias y que hayan requerido apoyo ventilatorio con PNAF, VMNI o VMI y que sean mayores de 18 años. Los criterios de exclusión consistieron en todos los pacientes hospitalizados en el INER a través de la Unidad de Urgencias Respiratorias que a su ingreso ya tengan algún tipo de apoyo ventilatorio, ya sea domiciliario u hospitalario. Pacientes que cuyo expediente explícitamente señale el uso de asistencia ventilatoria como cuidado paliativo o cuidados al final de la vida. Fueron eliminados los pacientes sin expediente o con expediente incompleto.

La captura, procesamiento, análisis e interpretación de la información fue recolectada a través de la revisión de expedientes. El análisis e interpretación de la información se efectuó a través del uso de Stata 14.0. Se verificó la distribución normal de las variables cuantitativas según la modalidad ventilatoria. Considerando que la mayoría de las variables cuantitativas analizadas no cumplen con este supuesto, se procedió a utilizar estadística no paramétrica con comparación de múltiples grupos con la prueba de Kruskal-Wallis. Así mismo se utilizó el estudio de  $\chi^2$  para la comparación de proporciones de variables categóricas. Los factores de riesgo para fallo fueron analizados con regresiones lineales univariadas a fin de generar un modelo de regresión múltiple concordante. Se consideró significativo todo valor para considerar un error tipo I de 0.05.

## RESULTADOS

Del total de 356 individuos que ingresó al servicio de urgencias en el periodo de estudio, fueron analizados 195, tras haber eliminado a 9 pacientes que cumplieron con criterios de eliminación debido a datos incompletos o que no contaban con expediente disponible en archivo.

CARACTERÍSTICA	TODOS (n=195)	VMI (n=73)	VMNI (n=100)	PNAF (n=22)	P
<b>SEXO</b>					
MASCULINO	117 (60)	48	58	11	0.35
FEMENINO	78 (40)	25	42	11	
<b>TIPO INSUFICIENCIA</b>					
TIPO I	62(31.8)	30 (41.1)	21 (21)	11 (50)	0.003
TIPO II	133(68.2)	43 (58.9)	79 (79)	11 (50)	
<b>ANTECEDENTES PULMONARES</b>					
NINGUNO	99 (50.8)	53	3	13	<0.001
EPOC	34 (17.4)	7	25	2	
EPID	27 (13.9)	4	20	3	
ASMA	10 (5.13)	3	7	0	
<b>DIAGNÓSTICO PRINCIPAL</b>					
NAC	51 (26.2)	28	24	5	<b>0.002</b>
EPID	30 (15.4)	11	23	3	
EPOC	27 (13.9)	7	21	2	
PCP	14 (7.2)	11	1	2	
Cor pulmonale	10 (5.13)	6	14	1	
<b>ESCALAS CLÍNICAS</b>					
SOFA	6 (4-8)	7 (6-9)	5 (4-7)	4.5 (4-8)	<b>0.001</b>
GCS	15 (15-15)	15 (8-15)	15 (15-15)	15 (15-15)	0.07
APACHE	17 (13-21)	16 (13-21)	19 (15-21.5)	15 (12-19)	<b>0.019</b>
<b>VARIABLES CLÍNICAS</b>					
EDAD	55.7 ± 17.8	49 (39 - 70)	60.5 (46 - 71)	54.5 (37 - 68)	0.054
PH	7.34 ± 0.13	7.37 (7.22 - 7.45)	7.35 (7.29 - 7.43)	7.38 (7.32 - 7.46)	0.46
PCO2	48.7 ± 25.25	40.3 (30.9 - 56)	48.7 (35.5 - 63)	35.6 (28.1 - 46.1)	<b>0.017</b>
PO2	61.91 ± 25.46	54.5 (43 - 75.8)	56.9 (44.8 - 76.15)	60 (51.5 - 67.9)	0.56
HCO3	24.6 ± 7.35	21.7 (18.1 - 26.8)	26 (21.35 - 31.75)	22.45 (19.5 - 27.5)	<b>0.006</b>
LACTATO	1.9 ± 1.5	1.5 (1 - 2.4)	1.25 (0.9 - 2.15)	1.55 (1.3 - 2.1)	0.27
PAO2/FIO2	177 ± 89	168 (107 - 237)	161(118 - 219)	160(129 - 231)	0.84
LEUCOCITOS	12.8 6.9	11.9 (8.3 - 17.1)	11.95(8.2 - 15.2)	11.5 (7.7 - 15.3)	0.87
CREATININA	1.06 ± 0.63	0.91 (0.7 - 1.43)	0.89 (0.62 - 1.16)	0.86 (0.76 - 1.16)	0.19
PLAQUETAS	228 ± 117	215 (155 - 304)	195(132 - 274)	237 (213 - 282)	0.22
PAM	84.8 ± 17.04	81 (72 - 94)	83 (76 - 98)	82.5 (70 - 94)	0.22
FC	103.2 ± 19.6	105 (92 - 120)	101.5 (89.5 - 113)	104 (97 - 117)	0.15
FR	28.6 ± 7.6	29 (24 - 35)	27 (22 - 32)	28 (26 - 36)	0.09
IMC	26.72 ± 8.32	24.8 (21.6 - 29.4)	26.05 (21.7 - 30.1)	22.86 (17.8 - 27.3)	0.09

**TABLA 5.** Características de los grupos. Se consideró significativo toda P < 0.05

Al analizar las variables cuantitativas se observó que la gran mayoría no seguían una distribución normal, motivo por el cual se realizaron pruebas no paramétricas. El análisis de las características de los grupos se muestra en la Tabla 5.

	VMNI		P	PNAF		P
	EXITO	FRACASO		EXITO	FRACASO	
<b>SEXO</b>						
MASCULINO	27	31	0.89	1	10	0.53
FEMENINO	19	23		2	9	
<b>INSUFICIENCIA RESPIRATORIA</b>						
TIPO I	8	13	0.41	1	10	0.53
TIPO II	38	41		2	9	
<b>ANTECEDENTES PULMONARES</b>						
NINGUNO	9	24	<b>0.02</b>	3	10	0.66
EPOC	15	10		0	2	
EPID	7	13		0	3	
ASMA	5	2		0	0	
<b>DIAGNÓSTICO PRINCIPAL</b>						
NAC	7	17	0.58	1	4	0.95
EPID	6	17		1	2	
EPOC	13	8		0	2	
PCP	0	1		0	2	
Cor pulmonale	8	6		0	1	
<b>ESCALAS CLÍNICAS</b>						
SOFA	4 (4 - 6)	5 (4 - 8)	<b>0.04</b>	3 (3 - 4)	5 (4 - 8)	0.063
GCS	15 (15 - 15)	15 (15 - 15)	0.86	15 (15 - 15)	15 (15 - 15)	1.0
APACHE	20 (15 - 22)	18 (15 - 20)	0.08	10 (9 - 11)	15 (13 - 20)	<b>0.02</b>
<b>VARIABLES CLÍNICAS</b>						
EDAD	63 (47 - 75)	59 (45 - 67)	0.08	35 (24 - 60)	55 (38 - 69)	0.18
PH	7.33 (7.29 - 7.29)	7.39 (7.29 - 7.45)	<b>0.03</b>	7.45 (7.44 - 7.46)	7.37 (7.31 - 7.46)	0.19
PCO2	51.4 (39.1 - 62.4)	45.4 (33.1 - 56.6)	0.07	36.8 (32 - 39.7)	34.5 (25 - 48.6)	0.96
PO2	53.3 (41.9 - 78.4)	58 (48.7 - 72.2)	0.47	48.5 (46.3 - 62.6)	61.1 (52.8 - 76.6)	0.27
HCO3	27.15 (21.6 - 31)	24.85 (21.1 - 32.6)	0.6	25.1 (22.5 - 27.5)	22 (18 - 28.3)	0.29
LACTATO	1.5 (1 - 2.7)	1.1 (0.9 - 1.8)	0.09	1.3 (0.6 - 1.3)	1.6 (1.5 - 3.2)	<b>0.03</b>
PAO2/FIO2	171 (128 - 237)	158 (115 - 192)	0.06	220 (157 - 231)	154 (111 - 280)	0.36
LEUCOCITOS	10.4 (7.6 - 13.5)	12.95 (9.2 - 16.1)	<b>0.03</b>	6.6 (2.7 - 12.7)	12 (9.6 - 17.1)	0.11
CREATININA	0.84 (0.53 - 1.15)	0.9 (0.7 - 1.18)	0.4	0.76 (0.73 - 1)	0.86 (0.76 - 1.1)	0.38
PLAQUETAS	176 (121 - 249)	214 (138 - 299)	0.08	240 (157 - 243)	235 (213 - 336)	0.81
PAM	84 (77 - 99)	83 (74 - 98)	0.69	83 (66 - 84)	82 (70 - 97)	0.70
FC	96 (79 - 110)	104 (92 - 115)	<b>0.04</b>	97 (85 - 98)	105 (97 - 123)	0.10
FR	24 (19 - 30)	28 (24 - 36)	<b>0.007</b>	29 (24 - 31)	28 (26 - 36)	0.84
IMC	26.1 (21.5 - 30)	25.75 (21.8 - 30.1)	0.92	27.7 (20.8 - 30.1)	22.8 (16.9 - 26.2)	0.27

**TABLA 6.** Características que condicionan fallo a VMNI y PNAF. Se consideró significativo toda  $P < 0.05$

En la tabla 6 se pueden observar que existen variables que condicionan éxito o fallo en cada uno de los brazos de tratamiento. Dichas variables fueron analizadas en un posterior análisis de regresión lineal univariadas mostradas en la tabla 7 y 8 a fin de buscar su utilidad en la predicción de fallo.

	OR	IC	P
<b>VMNI</b>	1.34	(0.73 -2.46)	0.33
<b>PNAF</b>	7.26	(1.97-26.7)	0.003

**TABLA 7.** Regresión logística univariada para el uso de VMNI o PNAF en comparación con la VMI. Se consideró significativo toda  $P < 0.05$

	OR	IC	P
<b>HEMATOCRITO</b>	0.96	(0.93-0.98)	<b>0.007</b>
<b>FC</b>	1.02	(1.01-1.04)	<b>0.004</b>
<b>FR</b>	1.06	(1.02-1.10)	<b>0.002</b>
<b>USO DE VASOPRESOR</b>	2.21	1.22-4.0	<b>0.008</b>
<b>SOFA</b>	1.11	0.98-1.25	0.09
<b>APACHE</b>	1.00	0.95-1.05	0.81
<b>PAO2 / FIO2</b>	0.995	0.991-0.998	<b>0.006</b>

**TABLA 8.** Regresión logística univariada para el fallo a uso de VMNI o PNAF en comparación con la VMI. Se consideró significativo toda  $P < 0.05$

En la tabla 6 se pueden observar que existen variables que condicionan éxito o fallo en cada uno de los brazos de tratamiento. Dichas variables fueron analizadas en un posterior análisis de regresión lineal univariadas mostradas en la tabla 7 y 8 a fin de buscar su utilidad en la predicción de fallo. El resto de las variables registradas no mostradas en la tabla 9 no mostraron significancia estadística.

	TUBO	VMNI	PNAF	
<b>FRACASO</b>	0	46 (46)	18(81.8)	<b>0.000</b>
<b>EXITO</b>	39 (53.42)	46 (46)	3(13.6)	
<b>MUERTE</b>	34 (46.58)	8 (8)	1(4.5)	

**TABLA 9.** Conglomerado de desenlaces principales según el modo ventilatorio utilizado.

## DISCUSIÓN

En el año 2000 el Institute of Medicine de Estados Unidos publicó “To err is human - Errar es humano” Un libro que coloca los errores médicos como causa de muerte equiparable al cáncer de mama, SIDA y los accidentes automovilísticos juntos (Kohn, 2000). Dichos errores no buscan culpar al personal de salud, sino en cambio darles explicación como consecuencia natural de un sistema perverso que no permite brindarle al paciente una atención clínica segura y efectiva. Dos años después, una segunda publicación del mismo Instituto titulada “Crossing the Quality Chasm - Cruzando el abismo de la calidad” buscó generar los mecanismos necesarios para asegurar un sistema de salud seguro y con los menores errores posibles (Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine., 2001). Una sección importante de dicho documento se enfoca en la estandarización de procesos tanto clínicos como no clínicos conjuntando la evidencia disponible en la literatura con la experiencia e innovación propias de cada hospital<sup>7</sup>. La estandarización se define como el proceso de desarrollar, acordar e implementar especificaciones técnicas criterios, métodos y prácticas que mejoran la compatibilidad, interoperabilidad, seguridad, repetibilidad y calidad de la atención del paciente<sup>8</sup>. A través de reducir la variación en los procesos, se generan menos errores por medio de un aprendizaje compartido y la eficiencia de los mismos.

Sin embargo, pese a que esta evidencia se encuentra disponible, el manejo de la Insuficiencia Respiratoria Aguda sigue estando determinado por la intuición clínica del equipo de médicos a cargo. Existen toda una serie de argumentos contra el uso de algoritmos y la estandarización de los procesos clínicos ya que se pueden considerar imprácticos o poco útiles. Sin embargo, son refutados con la teoría de que pese a que el uso de algoritmos tiene desafíos inherentes, supera por mucho el status quo: es decir, el razonamiento clínico (Miller, 2018).

Pese a todo, el proceso no es fácil y requiere una participación interdisciplinaria. La estandarización del área de medicina interna de la Clínica Mayo - que involucró a más de 690 médicos - fue aplicado en el 65% de los procesos con cerca del 63% del personal satisfecho (Wood, 2008).

Uno de los abordajes hacia la estandarización es la creación de guías clínicas en busca de proveer información relevante a los médicos y que pueda brindar atención segura y efectiva. Idealmente, la mayoría de las guías de práctica clínica deberían tener un balance entre cierto grado de flexibilidad tal que los médicos puedan utilizar su criterio clínico y al mismo tiempo un abordaje consistente que reduzca la variación innecesaria que pudiera generar errores (Kirkpatrick, 2010). Asimismo, uno de las principales barreras para la generación de estas guías son los diferentes niveles de evidencia que existen en la literatura médica, ya que no todas las decisiones o recomendaciones pueden darse con base en estudios clínicos controlados. Por ello en ocasiones es necesario realizar recomendaciones con el fin de generar un solo abordaje en el manejo de un problema clínico específico. Para ello, usualmente se debe incorporar una política institución que reduzca la variabilidad y con ello la posibilidad de errores, a expensas de una relativa autonomía del cuerpo médico.

Es por ello que la generación de desenlaces específicos tras la implementación de una guía son útiles para el posterior desarrollo de la misma.

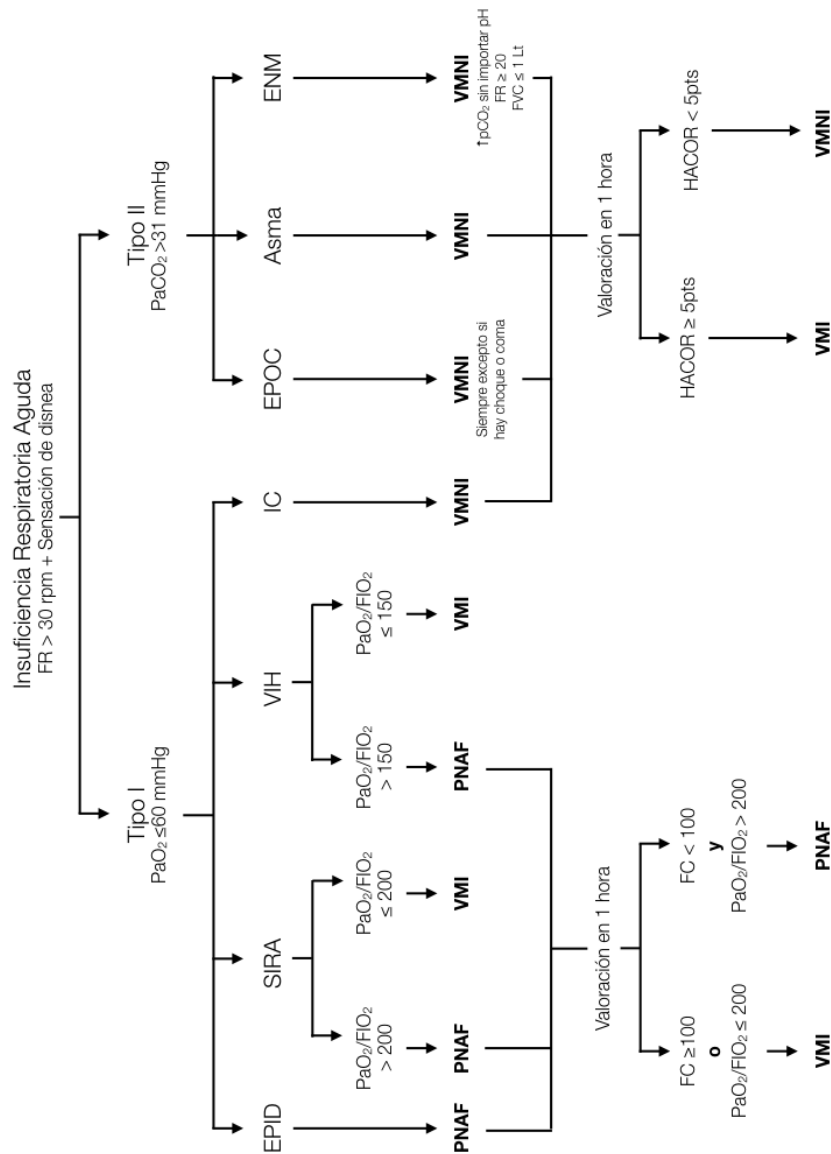
La mayoría de los sistemas que han implementado la generación de guías clínicas han encontrado que la simple publicación de la evidencia, aun con un esfuerzo educacional intensivo, es insuficiente para cambiar el comportamiento de los médicos. El alcanzar los desenlaces deseados requieren incentivos que eviten que los médicos ignoren los algoritmos clínicos propuestos. La experiencia muestra también que las guías que se elaboran en consenso son mucho mejor adoptadas ya que los médicos se convierten en parte clave de la toma de decisiones y buscan integrarse a la implementación de la misma (Kirkpatrick, 2010).

Existen estudios que sustentan que la estandarización, además de mejorar los desenlaces clínicos buscados, disminuye significativamente la tasa de demandas por mal praxis (Clark, 2008).

Un algoritmo se define como una secuencia formal de instrucciones para resolver un problema clínico complejo a través de una serie de procesos escalonados. Es un instrumento diseminado para incrementar la eficacia y dirigir la calidad en medicina a través de la implementación de estándares específicos en un concepto sistemático, lógico, racional y basado en evidencia (Khalil, 2011). Existe evidencia de que los algoritmos contribuyen a mejorar resultados clínicos (Bernhard, 2007), favoreciendo además el cuestionamiento constante de los mismos y su consecuente mejora continua.

Con base a la evidencia anteriormente descrita, es posible elaborar un algoritmo de manejo basado en evidencia para el manejo de los pacientes con IRA que ingresan al Área de Urgencias Respiratorias (AUR) del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) como se muestra en la **Figura 3**.





**FIGURA 3.** Algoritmo propuesto para el manejo de la Insuficiencia Respiratoria Aguda en el Área de Urgencias Respiratorias del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias; ENM = Enfermedad neuromuscular; EPID = Enfermedad pulmonar intersticial en estudio; EPOC = Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; FC = Frecuencia cardiaca; FiO<sub>2</sub> = Fracción inspirada de oxígeno FR = frecuencia respiratoria; FVC = Capacidad Vital Forzada; HACOR = Escala HACOR (ver **tabla 4**). IC = Insuficiencia Cardiaca; PaCO<sub>2</sub> = Presión arterial de dióxido de carbono; PaO<sub>2</sub> = Presión arterial de oxígeno; PNAF = Puntas nasales de alto flujo; SIRA = Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda; VIH = Virus de inmunodeficiencia humana; VMI = Ventilación mecánica invasiva; VMNI = Ventilación mecánica no invasiva

La constelación de consecuencias pulmonares debido a la ventilación mecánica (VM) invasiva o no invasiva se denomina lesión pulmonar inducida por el ventilador – VILI por sus siglas en inglés – y fue descubierto desde que se inició la VM en la epidemia de polio (Slutsky, 2013). En un estudio clásico de los años ochenta, se desmitificó que el daño pulmonar generado por la VM se debía a una presión de la vía aérea elevada, sino por la sobredistensión pulmonar generada por el volumen excesivo provisto por el ventilador (Dreyfuss, 1988), en lo que hoy se conoce como volutrauma. Con base en ello fue que diez años después, Amato y colaboradores comprobaron que la VM con  $V_T$  bajo – a 6ml/kg de peso predicho - disminuye la mortalidad en los pacientes con SIRA (Amato, 1998) surgiendo así los parámetros de protección pulmonar y reforzando adicionalmente el VILI como factor desencadenante de mortalidad en pacientes bajo VM. Contradictoriamente, la ventilación a volúmenes bajos también es capaz de generar VILI a través de los efectos que tienen sobre el surfactante y la oxigenación de los alveolos, el abrir-y-cerrar reiterativo de los espacios alveolares, en un mecanismo hoy conocido como ateletrauma (Slutsky, 1999). Este mecanismo es el responsable de la generación de edema alveolar y la formación de las membranas hialinas; es también mucho más pronunciado en los pacientes con SIRA debido a la heterogeneidad de la ventilación, donde las fuerzas tensionales son mucho mayores en las áreas colapsadas (Slutsky, 2013). Fue así como más de quince años después, nuevamente Amato logró demostrar que la “driving pressure” ( $\Delta P$ ) – la diferencia de presiones entre la  $P_{pt}$  y la PEEP – es una variable análoga del grado de distensión pulmonar y cuya monitorización en los pacientes con SIRA tiene efectos directos en la mortalidad (Amato, 2015). La importancia de estos mecanismos de daño pulmonar está basado en investigaciones posteriores que mostraron como tanto el volutrauma como el ateletrauma generan la producción y liberación de mecanismos de inflamación mediados por citosinas – el biotrauma – mismas que además de generar aun más daño pulmonar, son extravasados a la circulación sistémica produciendo falla multi-orgánica y finalmente muerte (Tremblay, 1998). Es así como surgen los parámetros de protección pulmonar en los pacientes con SIRA:  $V_T < 6\text{ml/kg}$  de peso predicho, estrategias de PEEP alto en pacientes con  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ , posición prono en pacientes con  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ , buscando mantener  $P_{pt} < 30\text{cmH}_2\text{O}$  y  $\Delta P < 15\text{cmH}_2\text{O}$  (Cannon, 2017). Estas dos ultimas metas son consideradas hoy la base de la VM ya que no sólo han demostrado modificar la mortalidad en los pacientes con SIRA, sino también evitar el desarrollo de esta entidad en los pacientes que no la tienen (Fuller, 2018).

Ante hallazgos recientes que demuestran que el bloqueo neuromuscular disminuye el biotrauma en los pacientes con SIRA y mejora la mortalidad (Papazian, 2010), se comienza a cuestionar respecto a la utilidad de mantener pacientes con SIRA en modo espontáneo durante la VMI. Actualmente, la literatura orienta a pensar que existe mayor grado de VILI en los pacientes en espontáneo como resultado de la variación en la  $P_{TP}$  generada por el exceso de presión negativa ejercida por los pacientes con disnea (Bellani, 2016); incluso se ha demostrado que dicha variación genera daño pese a que el paciente se encuentre en un modo con control de volumen (Yoshida, 2017). También se cree que estos cambios en la  $P_{TP}$  son generados en el espontáneo debido a que – a diferencia del modo controlado en que la presión intratorácica nunca es menor de PEEP – en este

modo, la presión pleural en ocasiones es mucho menor que la PEEP determinada en el ventilador, favoreciendo con ello el colapso alveolar (Bellani, 2016). Toda esta cadena de eventos, es un nuevo mecanismo de daño denominado P-SILI – siglas en inglés para lesión pulmonar autoinflingida por el paciente – en la que es el propio drive respiratorio aumentado del paciente el que genera el daño pulmonar. Esta misma teoría es la que busca explicar el aumento en la mortalidad en los pacientes que fallan a VMNI como lo reportó el estudio LUNGSAFE (Bellani, 2017) y la justificación de porqué los pacientes con IRA tipo I grave pueden tener mejores desenlaces clínicos si son manejados con VMI en primera instancia (Brochard, 2017). De la misma manera, la VMI no garantiza la supervivencia de estos pacientes, reiterándose así la necesidad de protocolizar las medidas de protección pulmonar en el área de urgencias (Fuller, 2015).

## BIBLIOGRAFÍA

Al-Rajhi, A. (2018). Outcomes and predictors of failure of non-invasive ventilation in patients with community acquired pneumonia in the emergency department. *Am J Emerg Med* , 36 (3), 347-51.

Amato, M. (2015). Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl JMed* , 372, 747-755.

Amato, M. (1998). Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. . *N Engl J Med* , 338, 347-54.

Antonelli, M. (2007). A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* , 35, 18-25.

Austin, M. (2010). Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. . *BMJ* , 341, c5462.

Azoulay, E. (2018). High-flow nasal oxygen vs. standard oxygen therapy in immunocompromised patients with acute respiratory failure: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* , 19, 19:157.

Baudouin, S. (2002). Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax* , 57, 192-211.

Bellani, G. (2016). Do spontaneous and mechanical breathing have similar effects on average transpulmonary and alveolar pressure? A clinical cross-over study. . *Crit Care* , 20, 142.

Bellani, G. (2017). Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome Insights from the LUNG SAFE Study. *Am J Respir Crit Care Med* , 195 (1), 66-77.

Bernhard, M. (2007). Introduction of a treatment algorithm can improve the early management of emergency patients in the resuscitation room. *Resuscitation* , 73 (3), 362-73.

Bersten, A. (1991). Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. . *N Engl J Med* , 325, 1825-30.

Bourke, S. (2006). Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. . *Lancet Neurol* , 5, 140-7.

Brochard, L. (2017). Mechanical Ventilation to Minimize Progression of Lung Injury in Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med* , 195 (4), 438-442.

Brochard, L. (1995). Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. . *N Engl J Med* , 333, 817-22.

Brochard, L. (2014). Noninvasive Ventilation for Patients with Hypoxemic Acute Respiratory Failure. *Semin Respir Crit Care Med* , 35, 492-500.

Brochard, L. (1990). Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask. . *N Engl J Med* , 323, 1523–1530.

Budinger, S. (2013). Balancing the Risks and Benefits of Oxygen Therapy in Critically Ill Adults. *Chest* , 143 (4), 1151-62.

Cannon, J. (2017). Optimal Strategies for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Clin* , 33, 259–275.

- Carteaux, G. (2016). Failure of Noninvasive Ventilation for De Novo Acute Hypoxemic Respiratory Failure: Role of Tidal Volume. *Crit Care Med* , 44, 282–290.
- Chanques, G. (2013). Comparison of three high flow oxygen therapy delivery devices: a clinical physiological cross-over study. . *Minerva Anestesiol* , 79, 1344-55.
- Chawla, R. (2016). Acute respiratory distress syndrome: predictors of noninvasive ventilation failure and intensive care unit mortality in clinical practice. . *J Crit Care* , 31 (1), 26-30.
- Chidekel, A. (2012). The effects of gas humidification with high-flow nasal cannula on cultured human airway epithelial cells. *Pulm Med* , 280686.
- Clark, S. (2008). Improved outcomes, fewer cesarean deliveries, and reduced litigation: results of a new paradigm in patient safety. *Am J Obstet Gynecol* , 199 (105), e1-7.
- Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine. (2001). *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century*. . Washington, DC, USA: National Academy Press.
- Confalonieri, M. (1999). Acute Respiratory Failure in Patients with Severe Community-acquired Pneumonia A Prospective Randomized Evaluation of Noninvasive Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* , 160, 1585–1591.
- Conti, G. (2007). Noninvasive positive-pressure ventilation with different interfaces in patients with respiratory failure after abdominal surgery: a matched-control study. *Respir Care* , 53, 1463-71.
- Conti, G. (2002). 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* , 28, 1701-7.
- Corley, A. (2017). High-flow nasal cannulae for respiratory support in adult intensive care patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (5), CD010172.
- Corley, A. (2011). Oxygen delivery through high-flow nasal cannulae increase end-expiratory lung volume and reduce respiratory rate in post-cardiac surgical patients. . *Br J Anaesth* , 107, 998-1004.
- Coudroy, R. (2016). High-flow nasal cannula oxygen therapy versus noninvasive ventilation in immunocompromised patients with acute respiratory failure: an observational cohort study. *Ann. Intensive Care* , 6 (45), 1-11.
- Cristancho, W. (2012). *Fisiología Respiratoria. Lo esencial en la práctica clínica (3ra. Edición ed.)*. Bogotá: Manual Moderno.
- Davidson, A. (2016). BTS/ICS guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults. *Thorax* , 71, 1-35.
- Demoule, A. (2016). Changing use of noninvasive ventilation in critically ill patients: trends over 15 years in francophone countries. *Intensive Care Med* , 42 (1), 82-92.
- Drake, M. (2018). High-Flow Nasal Cannula Oxygen in Adults: An Evidence-based Assessment. *Ann Am Thorac Soc* , 15 (2), 145-55.
- Dreyfuss, D. (1988). High inflation pressure pulmonary edema: respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* , 137, 1159-64.

Duan, J. (2017). Assessment of heart rate, acidosis, consciousness, oxygenation, and respiratory rate to predict noninvasive ventilation failure in hypoxemic patients. *Intensive Care Med* , 43 (2), 192-99.

Faverio, P. (2018). Management of acute respiratory failure in interstitial lung diseases: overview and clinical insights. *BMC Pulmonary Medicine* , 18 (70), 1-13.

Ferrer, M. (2015). Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Curr Opin Crit Care* , 21, 1-6.

Frat, J. (2016). Effect of non-invasive oxygenation strategies in immunocompromised patients with severe acute respiratory failure: a post-hoc analysis of a randomised trial. *Lancet Respir Med* , 4, 646-652.

Frat, J. (2015). High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *N Engl J Med* , 372, 2185-96.

Frat, J. (2018). Predictors of Intubation in Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure Treated With a Noninvasive Oxygenation Strategy. *Crit Care Med* , 46 (2), 208-215.

Fuller, B. (2015). Mechanical ventilation and acute respiratory distress syndrome in the emergency department: a multi-center, observational, prospective, cross-sectional study. *Chest* , 148 (2), 365-374.

Fuller, B. (2018). Pulmonary Mechanics and Mortality in Mechanically Ventilated Patients without Acute Respiratory Distress Syndrome: a cohort study. *Shock* , 49 (3), 311-316.

Gay, P. (2009). Complications of Noninvasive Ventilation in Acute Care. *Respir Care* , 54, 246-257.

Gibson, R. (1976). Actual tracheal oxygen concentrations with commonly used oxygen equipment . *Anesthesiology* , 44 (1), 71-73.

Gray, A. (2008). Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. . *N Engl J Med* , 359, 142–151.

Gristina, G. (2011). Noninvasive versus invasive ventilation for acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies: A 5-year multicenter observational survey. *Crit Care Med* , 29 (10), 1-8.

Hilbert, G. (2001). Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. . *N Engl J Med* , 344, 481-7.

Ischaki, E. (2017). Nasal high flow therapy: a novel treatment rather than a more expensive oxygen device. *Eur Respir Rev* , 26, 170028.

Jones, P. (2016). Randomized Controlled Trial of Humidified High-Flow Nasal Oxygen for Acute Respiratory Distress in the Emergency Department: The HOT-ER Study. *Respir Care* , 61 (3), 291-299.

Kang, B. (2015). Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive Care Med* , 41 (4), 623-32.

Khalil, P. (2011). The formal requirements of algorithms and their implications in clinical medicine and quality management. *Langenbecks Arch Surg* , 396, 31–40.

Kirkpatrick, D. (2010). Does Standardization of Care Through Clinical Guidelines Improve Outcomes and Reduce Medical Liability? *Obstet Gynecol* , 116 (5), 1022-6.

- Kohn, L. (2000). *KTo Err is Human: Building a Safer Health System*. Washington, DC: National Academy Press.
- Koyauchi, T. (2018). Efficacy and Tolerability of High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy for Hypoxemic Respiratory Failure in Patients with Interstitial Lung Disease with Do-Not-Intubate Orders: A Retrospective Single-Center Study. *Respiration* , 28, 1-7.
- Lemiale, V. (2017). High-Flow Nasal Cannula Oxygenation in Immunocompromised Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Groupe de Recherche Respiratoire en Réanimation Onco-Hématologique Study. *Crit Care Med* , 45, 274-280.
- Li, Z. (2017). Efficacy of non-invasive ventilation and oxygen therapy on immunocompromised patients with acute hypoxaemic respiratory failure: protocol for a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* , 7 (6), e015335.
- L'Her, E. (2005). Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* , 172, 1112–1118.
- Makdee, O. (2017). High-Flow Nasal Cannula Versus Conventional Oxygen Therapy in Emergency Department Patients With Cardiogenic Pulmonary Edema: A Randomized Controlled Trial. *Ann Emerg Med* , 70, 465–472.
- Margutti, E. (2017). Non-invasive ventilation in acute respiratory failure: the key “W” questions. *Intern Emerg Med* , 12 (8), 1307-1311.
- Masip, J. (2018). Indications and practical approach to non-invasive ventilation in acute heart failure. *European Heart Journal* , 39, 17-25.
- Mauri, T. (2018). Impact of flow and temperature on patient comfort during respiratory support by highflow nasal cannula. *Critical Care* , 22 (120), 1-8.
- Mauri, T. (2017). Optimum support by high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure: effects of increasing flow rates. *Intensive Care Med* , 43 (10), 1453-63.
- Mauri, T. (2017). Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med* , 195 (9), 1207-15.
- Miller, A. (2018, July 26). Want Less-Biased Decisions? Use Algorithms. *Harvard Business Review* .
- Mokart, D. (2015). High-flow oxygen therapy in cancer patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* , 41 (11), 2008.
- Mosier, J. (2015). Ventilator Strategies and Rescue Therapies for Management of Acute Respiratory Failure in the Emergency Department. *Ann Emerg Med* , 66 (5), 529-41.
- Murphy, R. (2001). Emergency oxygen therapy for the COPD patient. *Emerg Med J* , 18, 333-9.
- Ni, Y. (2017). Can high-flow nasal cannula reduce the rate of endotracheal intubation in adult patients with acute respiratory failure compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation? A systematic review and meta-analysis. *Chest* , 151, 764–775.
- O'Driscoll, B. (2017). BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *Thorax* , 72, i1-i90.
- Olivieri, C. (2012). Bench studies evaluating devices for non-invasive ventilation: critical analysis and future perspectives. *Intensive Care Med* , 38, 160-7.

- Papazian, L. (2010). ACURASYS Study Investigators. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* , 363, 1107-1116.
- Patel, B. (2016). Face Mask on the Rate of Endotracheal Intubation in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome A Randomized Clinical Trial. *JAMA* , 315 (22), 2435-41.
- Piraino, T. (2017). 2016 Year in Review: Noninvasive Ventilation. *Respir Care* , 62 (5), 623-628.
- Pisani, L. (2016). Management of acute hypercapnic respiratory failure. *Curr Opin Crit Care* , 22, 45-52.
- Plant, P. (2001). Non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: long term survival and predictors of in-hospital outcome. . *Thorax* , 56, 708-712.
- Plant, P. (2000). One year period prevalence study of respiratory acidosis in acute exacerbation of COPD; implications for the provision of non-invasive ventilation and oxygen administration. . *Thorax* , 55, 550-4.
- Raghu, G. (2015). An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 clinical practice guideline. . *Am J Respir Crit Care Med* , 192, e3-19.
- Ram, F. (2004). Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. . *Cochrane Database Syst Rev* , 3, CD004104.
- Rana, S. (2006). Failure of non-invasive ventilation in patients with acute lung injury: observational cohort study. *Critical Care* , 10, R79.
- Roca, O. (2010). High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure. *Respir Care* , 55, 408-413.
- Roca, O. (2016). Predicting success of high-flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxemic respiratory failure: the utility of the ROX index. . *J Crit Care* , 35, 200-205.
- Rochweg, B. (2017). Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* , 50, 1602426.
- Roussos, C. (2003). Respiratory failure. *Eur Respir J* , 22 (Suppl. 47), 3s-14s.
- Schneider, J. (2013). Acute Respiratory Failure. *Crit Care Clin* , 29, 167-183.
- Simonds, A. (2015). NIV: past, present and future. In A. Simonds, *ERS Handbook on Non Invasive Mechanical Ventilation*. London: ERS.
- Slutsky, A. (1999). Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest* , 116 (1Suppl), 9S-15S.
- Slutsky, A. (2013). Ventilator-Induced Lung Injury. *N Engl J Med* , 369, 2126-36.
- Spoletini, G. (2015). Heated Humidified High-Flow Nasal Oxygen in Adults: Mechanisms of Action and Clinical Implications. *Chest* , 148 (1), 253-261.
- Stefan, M. (2016). Outcomes of noninvasive and invasive ventilation in patients hospitalized with asthma exacerbation. . *Ann Am Thorac Soc* , 13, 1096-1104.
- Sun Kim, E. (2018). Effectiveness of high-flow nasal cannula oxygen therapy for acute respiratory failure with hypercapnia. *J Thorac Dis* , 10 (2), 882-888.
- Tellias, I. (2018). Is my patient's respiratory drive (too) high? *Intensive Care Med* , 1-4.
- Tobin, M. (2001). Advances in Mechanical Ventilation. *N Engl J Med* , 344 (26), 1989-1996.



- Tobin, M. (1998). Monitoring the control of breathing. In M. Tobin, Principles and practice of intensive care monitoring. (pp. 415–464). New York: McGraw-Hill.
- Tremblay, L. (1998). Ventilator induced injury: from barotrauma to biotrauma. . Proc Assoc Am Physicians , 110, 482-8.
- Vargas, F. (2015). Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula Oxygen in Critical Care Subjects. Respir Care , 60 (10), 1369-76.
- Vital, F. (2013). Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema (Review). Cochrane Database Syst Rev , 5, CD005351.
- Wagstaff, T. (2007). Performance of six types of oxygen delivery devices at varying respiratory rates. Anaesthesia , 62, 492-503.
- West, J. (2007). Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In J. West, Pulmonary Physiology and Pathophysiology (2nd ed., pp. 36-37). Philadelphia: Wolters Kluwer.
- Wood, D. (2008). Standardized care processes to improve quality and safety of patient care in a large academic practice: the Plummer Project of the Department of Medicine, Mayo Clinic. 21, 276–280.
- Xu, X. (2017). Noninvasive Ventilation in Acute Hypoxemic Nonhypercapnic Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. Crit Care Med , 45 (7), e727-e733.
- Yoshida, T. (2017). Volume-controlled Ventilation Does Not Prevent Injurious Inflation during Spontaneous Effort. Am J Respir Crit Care Med , 196 (5), 590-601.
- Zhao, H. (2017). High-flow nasal cannula oxygen therapy is superior to conventional oxygen therapy but not to noninvasive mechanical ventilation on intubation rate: a systematic review and meta-analysis. Critical Care , 21 (184), 1-12.