

b.16548711
0.10590535
c.21495725

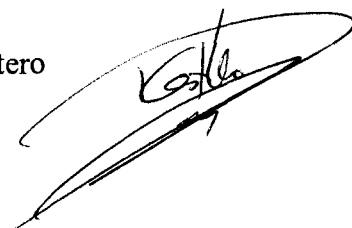
C/208

T.D
C/208

TESIS DOCTORAL

TÍTULO: “VENTILACIÓN NO INVASIVA POR SOPORTE DE PRESIÓN (BIPAP) EN EL PACIENTE CON EPOC EN INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA HIPERCÁPNICA”

AUTOR: Daniel del Castillo Otero



DIRECTORES:

Dra. Emilia Barrot Cortés
Prof. Dr. José Castillo Gómez



BIBLIOTECA DE CENTROS DE LA SALUD

029 500

18-06-04

Itina Raffo

A mi mujer, Lydia, y a mis padres, Francisco y Pilar.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero expresar mi más sincera gratitud a la Dra. Emilia Barrot Cortés, directora de esta tesis, por su incondicional apoyo, paciencia y dedicación. Sus conocimientos en el campo de la ventilación no invasiva y sus valiosos consejos han sido imprescindibles para la elaboración de este trabajo.

Al Dr. José Castillo Gómez, co-director de la tesis, por sus constantes muestras de interés y apoyo.

Igualmente, agradezco a mis compañeros y al personal de enfermería de la planta de neumología del Hospital Virgen del Rocío su inestimable colaboración en la recogida de datos del presente trabajo.

INDICE

	Pag
INTRODUCCIÓN	5
La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).	
Aspectos epidemiológicos	6
Fisiopatología de la EPOC	8
Exacerbación de la EPOC. Insuficiencia respiratoria aguda	11
Medidas terapéuticas en la insuficiencia respiratoria aguda secundaria a descompensación de EPOC	20
Ventilación mecánica en el paciente con EPOC en insuficiencia respiratoria aguda	26
Ventilación mecánica no invasiva (VNI)	31
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	40
OBJETIVOS	42
PACIENTES Y METODOLOGÍA	44
RESULTADOS	52
DISCUSIÓN	57
CONCLUSIONES	88
RESUMEN	91
TABLAS Y FIGURAS DE RESULTADOS	95
BIBLIOGRAFÍA	117

INTRODUCCIÓN

LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se define como un estado patológico caracterizado por la presencia de obstrucción al flujo aéreo a causa de bronquitis crónica o enfisema; dicha obstrucción suele ser progresiva, puede acompañarse de hiperreactividad de las vías aéreas y a veces es parcialmente reversible.¹ La bronquitis crónica se define como la presencia de tos productiva crónica durante 3 meses a lo largo de dos años consecutivos en un paciente en el que se han excluido otras causas de tos crónica.² El concepto de enfisema es anatomopatológico; consiste en un aumento anormal permanente de los espacios aéreos en posición distal a los bronquiolos terminales, acompañado de destrucción de sus paredes y sin fibrosis aparente. La destrucción se define como la falta de uniformidad en el patrón de aumento del espacio aéreo respiratorio; la disposición ordenada de los acinos y sus componentes está alterada e incluso puede llegar a desaparecer.³

La EPOC constituye en nuestro país un problema médico de primer orden y es responsable de uno de los capítulos de gasto sanitario más importantes, debido a su elevada frecuencia, su curso clínico progresivo y sus requerimientos asistenciales, frecuentemente en régimen de ingreso hospitalario.⁴ Aunque no se conoce con exactitud la prevalencia de esta enfermedad, se calcula que en Estados Unidos afecta al 4-6% de los varones y al 1-3% de las mujeres.⁵ En Europa, no existen estadísticas fiables sobre la EPOC, aunque algunos estudios sugieren que se trata de un proceso infradiagnosticado en la población general, siendo diagnosticados sólo alrededor del 25% de los casos.^{6,7} En un estudio epidemiológico reciente realizado en España se ha observado una prevalencia global de EPOC del 9%.⁸

La morbilidad por EPOC es más común en hombres que en mujeres, y ésta aumenta con la edad.⁹ Estas diferencias respecto al sexo parecen ser debidas a una mayor prevalencia de tabaquismo y exposición ambiental a agentes nocivos en el hombre. Datos recientes muestran una tendencia creciente al tabaquismo en mujeres, lo cual podría influenciar futuros índices de morbilidad por EPOC.¹⁰

En Estados Unidos, la tasa de mortalidad por EPOC y procesos afines fue de 18.6 por 100.000 personas en 1991, ocupando esta categoría el cuarto lugar entre las principales causas de fallecimiento.¹ La EPOC representa en España la quinta causa de muerte más común entre los varones, con una tasa anual de 60 muertes por 100.000 habitantes, y la séptima entre las mujeres (14 por 100.000 habitantes).⁴ En los últimos diez años se ha producido un incremento importante en estas tasas de mortalidad, con un porcentaje de cambio del 50,3% en varones y del 6,1% en las mujeres.

La principal causa de EPOC es la exposición al humo del tabaco. En conjunto, el tabaquismo representa un 80-90% del riesgo estimado de desarrollar la enfermedad. Los fumadores presentan una mayor prevalencia de anomalías en la función pulmonar, síntomas respiratorios y todas las formas de enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas. Asimismo, los fumadores muestran un mayor descenso porcentual anual en el VEMS (volumen espiratorio forzado en el primer segundo). Por razones que hasta la actualidad se desconocen, sólo un 15% de los fumadores de cigarrillos desarrolla una EPOC clínicamente significativa.^{4,10}

Entre otros factores de riesgo para el desarrollo de EPOC, aunque de menor relevancia, se encuentran la contaminación ambiental, la hiperrespuesta de las vías aéreas, factores sociodemográficos (sexo, raza, nivel socioeconómico) y factores ocupacionales. El déficit de alfa-1 antitripsina es la única anomalía genética conocida que da lugar a EPOC; en Estados Unidos dicho déficit representa menos del 1% de los casos de EPOC.¹

FISIOPATOLOGÍA DE LA EPOC.

La característica principal de la EPOC es la presencia de una limitación crónica al flujo aéreo, lentamente progresiva y, por definición, irreversible o sólo parcialmente reversible. Los individuos susceptibles a los efectos perjudiciales del humo del tabaco, con el transcurso del tiempo, sufren un declive acelerado de la función pulmonar –entre 50 y 90 ml de volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS) al año- y desarrollan síntomas cuando pierden aproximadamente dos tercios de la función ventilatoria.^{9,11}

Alteraciones estructurales.

La obstrucción al flujo aéreo en la EPOC está causada por una afectación de las vías aéreas de pequeño calibre.^{12,13} Esta alteración es consecuencia de una serie de cambios estructurales que acontecen en dichas vías, entre los que se incluyen inflamación, fibrosis, metaplasia de células caliciformes e hipertrofia del músculo liso de los bronquiolos terminales.^{14,15} Otro factor significativo es la pérdida de los anclajes alveolares que acompaña a los cambios destructivos del enfisema.¹⁵⁻¹⁷ La broncoconstricción secundaria a inflamación puede ser responsable de algunos casos de obstrucción reversible al flujo aéreo.

El enfisema parece ser el factor más importante que determina la obstrucción al flujo aéreo en la EPOC severa; en los casos leves y moderados, los cambios en las vías aéreas pequeñas juegan un papel primordial.^{18,19}

Mecánica ventilatoria.

Los estadios iniciales de la EPOC se caracterizan por un estrechamiento de las vías aéreas periféricas de distribución irregular, lo cual se traduce en un aumento de la resistencia al flujo aéreo. Conforme progresa la enfermedad, los flujos espiratorios forzados se reducen, dando lugar a una disminución del VEMS en relación a la capacidad vital, y el volumen residual (VR) aumenta. El desarrollo de enfisema origina una pérdida de retracción elástica del pulmón junto con aumento de la compliance estática y de la capacidad pulmonar total (CPT).

Cuando la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo aumenta, se produce una limitación del flujo espiratorio durante la respiración en reposo. Ello origina un incremento de la capacidad residual funcional (CRF), debido en parte a factores estáticos como la pérdida de retracción elástica del pulmón, y en parte a factores dinámicos al final de la espiración. El vaciamiento pulmonar está enlentecido y el intervalo entre esfuerzos inspiratorios no permite al paciente espirar hasta el volumen de relajación del sistema respiratorio (punto de equilibrio elástico), lo que produce una hiperinsuflación pulmonar dinámica. Esta presión de retracción del sistema respiratorio al final de la espiración se ha denominado *presión positiva intrínseca al final de la espiración (PEEPi)*.^{20,21}

Efectos sobre la musculatura respiratoria.

La PEEPi representa una sobrecarga inspiratoria que debe ser superada por la contracción de la musculatura respiratoria con el fin de crear una presión alveolar negativa que permita iniciar la inspiración. A causa de esta sobrecarga mecánica, el consumo energético de los músculos inspiratorios, a un nivel dado de ventilación minuto, es mayor que en individuos normales.

La hiperinsuflación ejerce además una influencia negativa sobre la acción y coordinación de los músculos inspiratorios.²²

El comportamiento mecánico del diafragma se ve afectado por el volumen pulmonar. Cuando éste aumenta, varios mecanismos tienden a disminuir su actividad como músculo agonista inspiratorio: su excursión craneo-caudal se ve limitada, la superficie de su porción costal (zona de aposición) disminuye y la dirección de sus inserciones costales se horizontaliza, produciéndose un movimiento hacia dentro de la caja torácica cuando el diafragma se contrae. La expresión clínica de esta situación en pacientes con severa hiperinsuflación será el movimiento paradójico de la caja torácica durante la inspiración, conocido como el signo de Hoover.²³ El acoplamiento mecánico entre el diafragma costal y crural puede modificarse, lo que disminuye la capacidad de este músculo para generar fuerza y tolerar sobrecarga.²⁴⁻²⁶ Además, la hiperinsuflación modificará las relaciones longitud-tensión del diafragma, haciendo que la fuerza generada por el diafragma al perder su longitud óptima descienda.^{27,28} Sin embargo, se

ha observado que existen fenómenos de adaptación que consisten en una pérdida de sarcómeras con un desplazamiento de la relación fuerza-longitud a la izquierda, consiguiendo el mantenimiento de la fuerza a una longitud menor. Este fenómeno de adaptación sarcomérica se observa en procesos que cursan con hiperinsuflación crónica. Aunque no ha sido demostrada directamente en pacientes con hiperinsuflación, existen datos indirectos de que esta adaptación se produce.²³

La hiperinsuflación ejerce asimismo efectos negativos adicionales sobre la estructura del diafragma costal. El diámetro de las fibras tipo I y II disminuye de forma proporcional al descenso del VEMS y la CVF,^{29,30} mientras que la actividad enzimática de la hexoquinasa y la lacticodeshidrogenasa se reducen en relación directa con el grado de obstrucción e hiperinsuflación.³¹ Estas alteraciones crónicas en el músculo esquelético son responsables de una disminución de la resistencia a la fatiga.³²

Alteraciones del intercambio de gases.

Un intercambio de gases eficaz requiere que tanto la ventilación como el flujo sanguíneo sean distribuidos de manera uniforme y en las proporciones apropiadas en cada una de las unidades pulmonares que participan en el mismo.

En la EPOC se produce una alteración en las relaciones ventilación/perfusión (V/Q) debido, por una parte, al incremento en la resistencia de la vía aérea, que produce irregularidades en la distribución de la ventilación y, por otra, al desarrollo de enfisema, el cual origina una pérdida del lecho capilar alveolar. En todos los estadios de la EPOC, el desequilibrio en la relación V/Q es el principal mecanismo responsable del deterioro del intercambio gaseoso que presentan estos pacientes.³³⁻³⁷

En pacientes con EPOC severa pueden encontrarse varios patrones de irregularidad en la relación V/Q. En algunos casos, predominan unidades pulmonares con relación V/Q muy elevada, y la mayoría de la ventilación se produce en la zona de mayor V/Q. En otros casos, la mayoría de unidades son perfundidas por un elevado flujo sanguíneo y por tanto muestran un cociente V/Q muy bajo. En otros coexisten áreas con alta y baja V/Q.^{35,38} Las unidades con una relación V/Q elevada probablemente representan regiones enfisematosas con destrucción alveolar y pérdida de vasculatura pulmonar. Las unidades con baja relación V/Q pueden representar zonas

con vías aéreas parcialmente obstruidas. La mayoría de los pacientes presentan un aumento ligero o moderado del espacio muerto. La ausencia de cortocircuitos sugiere que la ventilación colateral y la vasoconstricción pulmonar hipóxica son muy eficientes, o que la oclusión de la vía aérea no es completa.¹¹

EXACERBACIÓN DE LA EPOC. INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA.

El curso clínico de la EPOC se caracteriza por la aparición de síntomas respiratorios crónicos consistentes al principio en tos con expectoración y, más tarde, disnea de esfuerzo. Conforme progresa la enfermedad, los pacientes se hacen cada vez más propensos a exacerbaciones agudas, que cursan con aumento de la disnea y de la producción de esputos, y que pueden conducir al paciente a una situación de insuficiencia respiratoria aguda.

Las descompensaciones de la EPOC suponen una causa frecuente de atención en servicios de urgencia y de ingresos hospitalarios. Asimismo, la insuficiencia respiratoria aguda en pacientes con EPOC ha sido durante más de 30 años una de las causas más frecuentes de ingreso en unidades de cuidados intensivos.³⁹ En 1986, en Estados Unidos, la EPOC generó unos 446.000 ingresos que representaron 3.400.000 días de estancia hospitalaria.⁵ Se trata además de una situación clínica que conlleva una elevada morbimortalidad.⁴⁰⁻⁴²

La identificación de una descompensación aguda en el paciente con EPOC puede ser difícil en ocasiones. La clínica suele ser sugestiva cuando el paciente refiere un incremento en su tos y expectoración habituales ó disnea más intensa de lo habitual. Pero a veces la insuficiencia respiratoria se presenta con predominio de síntomas de otros órganos (fundamentalmente cardiovascular y neurológico) a causa de la acción conjunta de la hipoxemia e hipercapnia con acidosis sobre órganos vitales.

El diagnóstico de la insuficiencia respiratoria aguda se confirma mediante la determinación de gases en sangre arterial, teniendo en cuenta que generalmente se trata de enfermos con valores gasométricos basales alterados sobre los que se instaura un

deterioro agudo. Los criterios gasométricos para definir la insuficiencia respiratoria aguda vienen representados por una caída significativa de la presión de oxígeno en sangre arterial (PaO₂) del paciente y/o elevación de la PaCO₂, asociadas a acidemia. En general, se establecen en niveles de PaO₂ menores de 55 mmHg y/o de PaCO₂ mayores de 50 mmHg, con valores de pH por debajo de 7,30.⁴³

Factores precipitantes de la insuficiencia respiratoria aguda en pacientes con EPOC.

El riesgo de desarrollar insuficiencia respiratoria aguda en los pacientes con EPOC depende de tres factores principalmente: grado de evolución de la enfermedad, tipo de enfermedad subyacente y exposición a factores precipitantes.⁴⁴

En general, el riesgo es menor en aquellos pacientes con ligera ó moderada afectación de la función pulmonar, y se incrementa conforme ésta se deteriora. En las fases avanzadas de la enfermedad, el curso clínico de estos pacientes se caracteriza por reiterados ingresos hospitalarios por descompensaciones agudas.

El tipo de enfermedad también influye en la frecuencia de aparición del fracaso respiratorio agudo. El riesgo es mayor en los pacientes con EPOC tipo bronquitis crónica que en los enfisematosos; de hecho, en situación estable, los gases arteriales suelen estar más alterados en los primeros que en los segundos.

La identificación de los factores precipitantes de la descompensación aguda de un paciente con EPOC es fundamental, ya que permite instaurar el tratamiento específico más adecuado.^{1,11} Son muy diversas las situaciones clínicas y enfermedades, tanto sistémicas como pulmonares, que pueden conducir a un paciente con EPOC hasta una situación de insuficiencia respiratoria aguda, por medio de uno ó más de los siguientes mecanismos: a) disminución del impulso central: lesiones del sistema nervioso central, sedación excesiva, hipotiroidismo; b) disminución de la fuerza muscular: malnutrición, shock, miopatías, alteraciones electrolíticas (hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipocalcemia), miastenia gravis, lesión del sistema nervioso central o periférico; c) disminución de la elasticidad de la pared torácica: fracturas costales, derrame pleural, íleo, ascitis; d) reducción de la capacidad pulmonar de intercambio de

gases: atelectasia, edema pulmonar, neumonía; e) incremento de las resistencias de las vías aéreas; y f) aumento de los requerimientos metabólicos de oxígeno.

Por tanto, las causas de agudización en un paciente con EPOC pueden ser múltiples, aunque atendiendo a su mayor frecuencia podrían resumirse en las siguientes:¹¹

1. Primarias.

- Infección del árbol traqueobronquial (generalmente vírica).

2. Secundarias.

- Neumonía.
- Insuficiencia cardíaca o arritmias.
- Tromboembolismo pulmonar.
- Neumotórax espontáneo.
- Oxigenoterapia inadecuada.
- Ingesta de fármacos (hipnóticos, sedantes, diuréticos).
- Trastornos metabólicos (diabetes, alteraciones electrolíticas).
- Estado nutricional deficiente.
- Enfermedad respiratoria terminal (fatiga de los músculos respiratorios).

Fisiopatología de la insuficiencia respiratoria aguda en la EPOC.

La insuficiencia respiratoria aguda ocurre cuando el sistema respiratorio es incapaz de mantener un intercambio gaseoso –oxigenación o ventilación- adecuado a las necesidades del organismo. En el contexto de la descompensación aguda, las alteraciones fisiopatológicas características de la EPOC se acentúan y dan lugar al fracaso del sistema respiratorio.

1. Mecánica ventilatoria.

La limitación al flujo aéreo espiratorio que caracteriza a la EPOC constituye una sobrecarga mecánica que debe ser superada por mecanismos compensadores del paciente.

En individuos sanos, el flujo espiratorio está determinado por el balance de dos factores opuestos: cuando la presión pleural es negativa, como ocurre durante la inspiración, tiende a expandir el pulmón y abrir las vías aéreas; estos dos fenómenos contribuyen a aumentar el flujo inspiratorio. Por el contrario, cuando la presión pleural es positiva, debido a la contracción de los músculos espiratorios ó la retracción de la pared torácica, ésta actúa sobre el pulmón y las vías aéreas en sentido opuesto: tiende a desinflar los pulmones, lo cual promueve la espiración, pero al mismo tiempo tiende a comprimir la vía aérea, lo que limita el flujo espiratorio.

Por otra parte, es conocido que en personas normales el flujo máximo espiratorio puede depender o no del esfuerzo muscular, en función del volumen pulmonar. A volúmenes pulmonares bajos, el flujo espiratorio máximo es independiente del esfuerzo y depende exclusivamente de las características pasivas del pulmón y las vías aéreas, las cuales están determinadas por su propia estructura. Precisamente, la característica principal de la EPOC consiste en una alteración en la estructura del pulmón y de la vía aérea.

En los pacientes con EPOC severa, a cualquier volumen pulmonar los flujos máximos tanto inspiratorio como espiratorio están reducidos. El flujo espiratorio máximo es menor que el flujo espiratorio en reposo, debido al hecho de que las vías aéreas son más colapsables y el cierre de las mismas ocurre de forma precoz con presiones pleurales positivas. Por tanto, cuando el paciente portador de EPOC severa utiliza la musculatura espiratoria, realmente disminuye el flujo espiratorio en lugar de aumentarlo. Este fenómeno suele ser una característica general en pacientes con VEMS menor de 1,2 litros.³⁹

Cuando el paciente con EPOC experimenta una agudización, se produce un aumento de la resistencia en la vía aérea y por tanto de la obstrucción al flujo espiratorio. Para poder afrontar el incremento en la demanda respiratoria que supone esta situación de agudización, los dos únicos mecanismos de compensación posibles son el aumento del flujo inspiratorio y el aumento del volumen pulmonar. Este último hecho contribuye a incrementar la hiperinsuflación y la PEEP intrínseca que estos pacientes presentaban ya en estado estable.

2. Control de la ventilación.

Debido a la sobrecarga mecánica a la que están sometidos los músculos respiratorios en la EPOC, el trabajo que debe ejercer el sistema respiratorio para generar un flujo o volumen determinados ha de ser superior que en condiciones normales y, por lo tanto, se necesita un mayor impulso inspiratorio.

Durante años se ha postulado que la ventilación minuto en pacientes con EPOC tendía a ser mayor que en sujetos normales,⁴⁵ habiéndose prestado poca atención a los cambios en el patrón ventilatorio acontecidos en el curso de la insuficiencia respiratoria aguda. De hecho, generalmente se aceptaba que la ventilación minuto descendía en la insuficiencia respiratoria aguda. Esta hipótesis contrasta con los datos de investigaciones posteriores, que demuestran que la ventilación minuto es superponible durante las fases aguda y crónica de la enfermedad, y similar o sólo ligeramente superior a la de sujetos normales.⁴⁶⁻⁴⁸ Sin embargo, el patrón respiratorio es claramente distinto. El paciente con EPOC en fallo respiratorio agudo muestra un patrón ventilatorio irregular, con una frecuencia respiratoria elevada y excursiones respiratorias de muy escasa amplitud que condicionan una disminución del volumen corriente.³⁹

Los mecanismos de control de la ventilación y del patrón ventilatorio en el curso de la insuficiencia respiratoria aguda no están del todo aclarados.¹¹ Por lo que respecta al control químico de la respiración, durante años se ha sugerido que el estímulo hipóxico jugaría un papel importante en el control ventilatorio en la insuficiencia respiratoria aguda. Esta hipótesis se ha basado en dos hechos fundamentales: en pacientes con EPOC e hipercapnia crónica existe una falta de respuesta de los centros respiratorios a los cambios en la PaCO₂; por otra parte, la administración de oxígeno a este tipo de enfermos induce una elevación de la PaCO₂. Estudios posteriores en los que se han analizado los efectos de la administración de oxígeno puro sobre el patrón respiratorio han indicado que el estímulo hipóxico no es el principal determinante de la hiperactividad de los centros respiratorios que se observa en pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria aguda.⁴⁹⁻⁵¹ Los datos disponibles actualmente sugieren que en estos pacientes la respuesta de los centros respiratorios tanto a los cambios de PaO₂ como de PaCO₂ se encuentra alterada, por lo que el estímulo químico no puede considerarse el factor principal que determina la ventilación minuto.

La ventilación puede estar influenciada por diferentes estructuras del sistema nervioso central.³⁹ Asimismo, diversas hormonas y neurotransmisores –sustancia P, neuropéptido Y, somatostatina y endorfinas- participan en el control de la respiración.⁵²⁻⁵⁴ Se sabe también que vías aferentes vagales⁵⁵ y de otro origen^{56,57} juegan algún papel en el control de la ventilación en modelos animales. Sin embargo, los mecanismos por los que estos factores intervienen en el control ventilatorio en la insuficiencia respiratoria aguda son poco conocidos.

3. Fatiga de la musculatura respiratoria.

La fatiga muscular se define como la incapacidad de un músculo para desarrollar fuerza y/o velocidad en respuesta a la imposición de una carga. La fatiga del músculo esquelético se produce cuando la energía consumida por dicho músculo supera a la aportada al mismo por el flujo sanguíneo. En general, aparece cuando el músculo desarrolla una tensión mayor del 40% de su tensión máxima. Se ha demostrado que los músculos respiratorios también son susceptibles a la fatiga.⁵⁸

La fatiga muscular respiratoria constituye un determinante fundamental de la entrada del paciente con EPOC en insuficiencia respiratoria aguda, por incapacidad de la musculatura respiratoria para mantener el trabajo necesario para garantizar una ventilación alveolar adecuada. Varios estudios han evidenciado la existencia de fatiga muscular respiratoria en el fracaso respiratorio agudo, tanto en pacientes con respiración espontánea como en pacientes intubados y con difícil desconexión de la ventilación mecánica.⁵⁹⁻⁶¹

Son diversos los factores que determinan la aparición de la fatiga de la musculatura respiratoria en los pacientes con EPOC:

- La hiperestimulación de los centros respiratorios, junto al incremento de la resistencia de la vía aérea, provoca una excesiva actividad de los músculos inspiratorios. La determinación de la presión de oclusión en boca (P 0.1), una maniobra no invasiva que mide la actividad del centro respiratorio neuromuscular, puede resultar útil en la predicción de la fatiga de los músculos respiratorios.⁶² El valor de la P 0.1 representa un índice de la sobrecarga mecánica inspiratoria en pacientes con EPOC en insuficiencia respiratoria aguda. Así, un valor elevado de la misma indica que la activación de los

centros respiratorios es secundaria a un incremento en la sobrecarga del sistema respiratorio. Los pacientes con niveles de P 0.1 más altos serían más susceptibles a la fatiga. En un estudio de Herrera y cols., aquellos pacientes con valores más altos de P 0.1 eran los que terminaban precisando ventilación mecánica.⁶³

- La presencia de PEEP intrínseca o auto-PEEP coloca a los músculos inspiratorios en una situación de desventaja mecánica, ya que necesitan desarrollar un mayor esfuerzo para neutralizar la presión alveolar antes de que se pueda iniciar el flujo inspiratorio.³⁹

- La hiperinsuflación pulmonar y el aumento de las resistencias de las vías aéreas condicionan una disminución de la eficiencia muscular, secundaria a alteraciones tanto en la estructura como en la función de los músculos respiratorios. La actividad de algunas enzimas musculares está reducida, por lo que el aporte de energía al músculo es insuficiente. Así, se ha evidenciado una depleción de glucógeno en los músculos intercostales de pacientes con EPOC en fallo respiratorio agudo.⁶⁴ La actividad metabólica de la hexoquinasa y de la lactico-deshidrogenasa, dos enzimas claves en el metabolismo anaerobio, está disminuída en el diafragma de los pacientes con EPOC en proporción directa al descenso del VEMS y de la capacidad vital.³¹

- Determinadas alteraciones metabólicas y electrolíticas pueden afectar a la función de los músculos respiratorios. La hipofosfatemia, una alteración frecuente asociada a las enfermedades respiratorias, es responsable de una caída de un 40% de la presión transdiafragmática.^{65,66} La hipomagnesemia⁶⁷ y la hipokaliemia empeoran la función muscular respiratoria y estudios realizados en animales sugieren que la hipocalcemia puede empeorar la contractilidad diafragmática.⁶⁸ La acidosis respiratoria también condiciona una disminución de la contractilidad de los músculos respiratorios.

4. Alteraciones del intercambio gaseoso.

No existe ninguna evidencia de que las alteraciones en la capacidad de difusión pulmonar para el oxígeno desempeñen algún papel en la insuficiencia respiratoria. Mediante técnicas de eliminación de gases inertes en pacientes con EPOC estable, tampoco se ha podido demostrar que este mecanismo sea clínicamente importante.³⁵

Como se ha señalado con anterioridad, el desequilibrio en la relación V/Q parece ser el factor más importante responsable de las alteraciones en los gases arteriales que se producen en pacientes con EPOC.³³⁻³⁷ Durante la descompensación aguda aumentan las alteraciones en la relación V/Q, lo cual contribuye al empeoramiento gasométrico. En pacientes sometidos a ventilación mecánica, se han evidenciado cortocircuitos intrapulmonares ligeros o moderados, lo que sugiere que algunas vías aéreas pueden estar ocluidas por completo, probablemente por secreciones bronquiales.³⁸

La hipoventilación alveolar es un acontecimiento habitual en la descompensación del paciente con EPOC. Es conocido que el volumen minuto en la insuficiencia respiratoria aguda es aproximadamente igual que en la EPOC en estado estable.^{47,50} Sin embargo, se produce una situación de hipoventilación relativa ya que, aunque se mantiene el volumen minuto, una proporción alta del volumen corriente permanece en el espacio muerto, inservible para la ventilación alveolar eficaz. Por tanto, la causa principal de la hipercapnia observada en el fracaso respiratorio agudo es un incremento en la relación entre el volumen del espacio muerto fisiológico y el volumen corriente (V_d/V_t), la cual generalmente es mayor del 70%, unas tres veces superior a la de sujetos normales.⁴⁹ El espacio muerto fisiológico es una entidad compleja que depende de la talla y el peso del paciente (que condicionan el espacio muerto anatómico), del volumen corriente y flujo inspiratorio, de la ventilación, perfusión y relación V/Q, y de la transferencia y transporte del gas.³⁹ Por tanto, cambios en el espacio muerto o en el volumen corriente pueden originar cambios considerables en la $PaCO_2$.⁶⁹ En determinadas circunstancias, la hipoventilación relativa puede agravarse al sumarse una hipoventilación absoluta con reducción del volumen minuto, bien por descenso del estímulo respiratorio central (por ejemplo, sedación) o por agotamiento de la musculatura respiratoria, lo cual daría lugar a un mayor incremento en la $PaCO_2$.

La naturaleza de la elevación de la $PaCO_2$ que se observa tras la administración de oxígeno permanece en controversia.⁷⁰ El análisis de los cambios dinámicos en la ventilación y en la $PaCO_2$ observados tras el aporte de oxígeno puro en pacientes con EPOC con insuficiencia respiratoria aguda muestra que la única causa del aumento de la $PaCO_2$ no puede ser una caída de la ventilación minuto.⁴⁹ Estudios posteriores han revelado que el oxígeno puede alterar el espacio muerto fisiológico independientemente

de los cambios producidos en la ventilación, aunque el mecanismo responsable de este fenómeno no está aclarado. Existen argumentos a favor de que el oxígeno puede causar broncodilatación⁷¹ y aumentar el calibre de las vías aéreas centrales de pacientes con EPOC,^{72,73} y que puede alterar el flujo inspiratorio.⁷⁴ Otras posibles explicaciones incluyen atelectasias de unidades pulmonares con baja relación V/Q,^{75,76} inducción de cortocircuitos por pérdida de la vasoconstricción hipóxica,⁷⁷ descenso en la relación V/Q global,⁷⁸ y redistribución de la ventilación a áreas mal profundadas.^{35,77}

Los cambios en el gasto cardíaco y en el consumo de oxígeno que coexisten en estos pacientes pueden influir también en el deterioro de los gases arteriales.³⁸

5. Función cardiovascular y circulación pulmonar.

La alteración hemodinámica más importante en el corazón pulmonar es la disfunción del ventrículo derecho, generalmente acompañada de una reducción de su fracción de eyección.⁷⁹⁻⁸²

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo es generalmente normal en pacientes con EPOC severa, aunque en algunos casos se ha comprobado disfunción del ventrículo izquierdo, independientemente de la existencia de hipertensión arterial sistémica o enfermedad coronaria.⁸³ El aumento de la presión telediastólica del ventrículo derecho reduce la distensibilidad y la precarga del ventrículo izquierdo, lo que, junto al incremento de presión transmural aórtica, reduce el gasto cardíaco durante la inspiración.^{84,85} La PEEPi que presentan la mayoría de estos pacientes, especialmente cuando reciben ventilación mecánica, puede también contribuir a un descenso del gasto cardíaco.⁸⁶

La insuficiencia respiratoria aguda en los pacientes con EPOC se asocia invariablemente a hipertensión pulmonar,^{49,79,87,88} de forma que cuanto menor sea la PaO₂ mayor es la presión arterial media pulmonar. Se produce un incremento de las resistencias vasculares pulmonares y del índice cardíaco, en tanto que la presión de enclavamiento suele ser normal.^{49,87,88} La hipertensión pulmonar es secundaria a un incremento en las resistencias vasculares pulmonares debido a la vasoconstricción hipóxica y se considera un mecanismo de adaptación que tiende a desplazar el flujo

sanguíneo desde las unidades pulmonares hipoventiladas a aquellas con mejor ventilación, en un intento de mejorar el intercambio gaseoso.³⁹

Dado que la mayoría de los pacientes que desarrollan insuficiencia respiratoria aguda han presentado hipoxemia previa de larga evolución, la hipertensión pulmonar suele estar ya presente en el período estable de la enfermedad, pero empeora claramente en el curso de la agudización. El mecanismo de este agravamiento se debe a un aumento de la hipoxemia, aunque no es del todo conocido.^{49,88}

MEDIDAS TERAPÉUTICAS EN LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA SECUNDARIA A DESCOMPENSACIÓN DE LA EPOC.

Las bases principales del tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda en el paciente con EPOC son la corrección de la hipoxemia y la acidosis, potencialmente mortales, la identificación precoz y tratamiento de la causa de la descompensación, y la prevención de las posibles complicaciones.^{11,39} El manejo inicial de estos enfermos comprende una serie de medidas terapéuticas conservadoras y, ante el fracaso de éstas para revertir la insuficiencia respiratoria, se plantea la instauración de ventilación mecánica.

Medidas terapéuticas conservadoras.

Oxigenoterapia.

La consecuencia más importante de la hipoxemia es la hipoxia tisular, la cual puede llegar a comprometer la vida del paciente.¹ Por lo tanto, la oxigenoterapia constituye una medida prioritaria en el soporte del enfermo con insuficiencia respiratoria aguda, cuyo objetivo es corregir la hipoxemia hasta una PaO₂ mayor de 60 mmHg o una saturación arterial de oxígeno mayor del 90%.

Los métodos más comunes de suministro de oxígeno a pacientes hospitalizados son las gafas nasales y la mascarilla Venturi. Las gafas nasales son relativamente cómodas y aceptadas por la mayoría de pacientes. Con ellas, la fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) puede variar en función de la respiración por boca, la frecuencia ventilatoria, el volumen corriente, el patrón respiratorio y el reglaje del flujo de oxígeno. Cuando se requiere una FiO_2 precisa y constante para evitar la retención de CO_2 , puede estar indicada la mascarilla Venturi, diseñada para aportar flujos elevados de oxígeno y que mantiene una relación fija entre oxígeno y aire atmosférico, de modo que la FiO_2 permanece invariable.

La oxigenoterapia debe iniciarse con bajos flujos de oxígeno a través de mascarilla Venturi al 24% o gafas nasales a 1-2 litros por minuto, y ajustar posteriormente el flujo para conseguir una saturación mayor del 90%, vigilando mediante controles gasométricos la aparición de hipercapnia o acidosis.¹¹

Tratamiento farmacológico.

No existe evidencia científica fiable, basada en estudios clínicos controlados, que respalde algunas de las terapias farmacológicas habitualmente empleadas en las agudizaciones de la EPOC, por lo que en muchas ocasiones se utilizan pautas de tratamiento puramente empíricas. En general, los protocolos terapéuticos de la agudización de la EPOC recomiendan un tratamiento escalonado, con énfasis inicial en fármacos que teóricamente puedan producir una respuesta rápida.¹

Identificación de la causa de la exacerbación.

Como se ha señalado, uno de los objetivos principales del tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda en la EPOC consiste en la identificación de los factores precipitantes (infección, embolismo pulmonar, narcosis por fármacos sedantes, etc.) con la finalidad de orientar convenientemente el tratamiento específico de los mismos.

Broncodilatadores.

-Beta-2 agonistas. Los beta-2 agonistas de corta duración suelen emplearse como primer paso en el tratamiento de la agudización grave de la EPOC. Son

broncodilatadores potentes que actúan sobre el músculo liso bronquial facilitando la conversión de ATP en AMP cíclico.⁸⁹ Su efecto se produce en pocos minutos y dura unas 4-5 horas. Los más utilizados son la terbutalina, albuterol, salbutamol e isoproterenol, generalmente en solución administrada mediante nebulización, aunque puede recurrirse a un inhalador de dosis calibrada equipado con un espaciador. La vía subcutánea sólo se recomienda si no resulta factible la dispensación en aerosol; la infusión intravenosa no ofrece ninguna ventaja respecto a la vía inhalada y no es actualmente una práctica recomendable, puesto que es menos efectiva y presenta más efectos secundarios.⁹⁰ Pueden estar indicados en pacientes con disminución del nivel de conciencia o con maniobra inspiratoria ineficaz, siempre bajo control estricto de las constantes vitales.

En la actualidad, el uso de aerosoles de beta-2 de acción prolongada en las exacerbaciones de la EPOC no está aprobado.¹

-Anticolinérgicos. Estos agentes se han mostrado más eficaces que los simpaticomiméticos en la EPOC estable^{55,91} y, aunque no se han evaluado adecuadamente como primer paso terapéutico en la descompensación de la EPOC, se aceptan a menudo cuando la historia indica mala respuesta a los agonistas beta. Habitualmente se emplea el bromuro de ipratropio, administrado a través de inhalador con espaciador o mediante nebulización. Su inicio de acción es más lento que el de los beta 2-agonistas y su efecto dura unas 4 ó 6 horas. Su prolongada vida media hace aconsejable no usar dosis repetidas a intervalos menores de 4-8 horas.

-Beta-agonistas asociados con un anticolinérgico. Puede emplearse una combinación de un beta-2 agonista de corta duración e ipratropio,^{92,93} a pesar de que no se ha demostrado claramente que su uso combinado resulte más eficaz que dosis superiores de cada uno de ellos.⁹⁴ Sin embargo, existen datos sugestivos de que pueden actuar de forma sinérgica,^{95,96} y los efectos adversos no aumentan con el tratamiento combinado.

-Metilxantinas. Son fármacos cuya acción broncodilatadora es similar o algo menor a la de los beta-2 agonistas y anticolinérgicos.^{97,98} Actúan inhibiendo la degradación de AMP cíclico por la fosfodiesterasa.⁹⁹ Poseen además otros efectos sobre el aparato respiratorio, como son la estimulación del sistema nervioso central y los

centros respiratorios, un aumento del aclaramiento mucociliar y de la contractilidad del diafragma, y vasodilatación pulmonar y sistémica.¹⁰⁰⁻¹⁰³ Sus efectos secundarios incluyen molestias gástricas, náuseas, diarrea, cefalea, temblor e irritabilidad, insomnio y arritmias.¹¹

En la agudización de la EPOC pueden añadirse teofilinas si la terapia en aerosol no es viable o resulta inadecuada. En los casos de exacerbación grave puede administrarse como aminofilina endovenosa. Se ha comprobado que la teofilina es beneficiosa en estas situaciones, pero es necesario evitar la sobredosificación y toxicidad mediante la monitorización de niveles séricos.^{104,105} En la mayoría de los casos, es adecuado un nivel de teofilina de 8-12 mcg/ml, aumentando considerablemente los efectos secundarios con niveles superiores a 15 mcg/ml.

Corticosteroides.

Tradicionalmente los corticoides suelen utilizarse de forma empírica durante las exacerbaciones de la EPOC,¹⁰⁶ aunque no existe evidencia de que estos fármacos mejoren el pronóstico de la insuficiencia respiratoria aguda; pueden ser útiles si existe cierto componente asmático en un paciente que demuestre responder a los beta-agonistas.¹⁰⁷ Un estudio reciente¹⁰⁸ demuestra que los corticoides utilizados a dosis altas producen un aumento del VEMS, acortan el tiempo de hospitalización y disminuyen los índices de fracaso terapéutico.

En general, se recomienda su uso en la EPOC agudizada cuando no existan contraindicaciones para su empleo y no aparezcan complicaciones secundarias.^{109,110} No está establecida la dosis óptima ni el período de tiempo de tratamiento. En todo caso debe evitarse el tratamiento prolongado con dosis altas en enfermos que muestren escasa mejoría, ya que pueden aparecer complicaciones graves como necrosis ósea, hipokaliemia, retención de sodio o úlcera péptica y sangrado digestivo.

Antibioterapia.

La infección de las vías aéreas representa la primera causa de exacerbación de pacientes con EPOC. Clásicamente se ha asociado infección bronquial con agudización de EPOC, aunque actualmente se sabe que ésta sólo es la causa de aproximadamente un

50% de las exacerbaciones. Además, un porcentaje de las infecciones bronquiales comprendido entre el 6,5 y el 64% son producidas por virus.¹¹¹ Los microorganismos bacterianos más frecuentes son *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catharralis*.¹¹²

La prescripción de antibióticos en las agudizaciones de la EPOC sigue siendo motivo de discusión. Parece aceptado que la clínica sugestiva de infección junto con un esputo anormal son indicaciones de tratamiento antibiótico. Se ha demostrado que estos agentes pueden ser de alguna ayuda para resolver la exacerbación, pero su máximo beneficio consiste en reducir el riesgo de ulterior deterioro. Sin embargo, la antibioterapia empírica en el EPOC agudizado sin ningún factor precipitante claro permanece en controversia, aunque la mayoría de los clínicos los emplea, ya que se trata de enfermos críticos y no existe ninguna forma de distinguir qué subgrupo de enfermos se beneficiará del antibiótico. Esta actitud viene reforzada por un estudio que demostró una mejor evolución clínica en aquellos pacientes tratados con antibióticos.¹¹³

El antibiótico utilizado debe cubrir los gérmenes más frecuentes y alcanzar concentraciones adecuadas en el esputo. Las aminopenicilinas con inhibidores de beta-lactamasas (amoxicilina-clavulánico), cefalosporinas y macrólidos como la claritromicina y azitromicina cumplen estas condiciones. En las agudizaciones graves, pueden ser preferibles una penicilina de amplio espectro o una cefalosporina, con objeto de proporcionar cobertura frente a microorganismos resistentes.¹

Otros fármacos.

Los agentes mucocinéticos, como la acetilcisteína y los yoduros, no han resultado eficaces en las agudizaciones de la EPOC.¹¹ Datos preliminares sugieren que la DNAsa puede tener un cierto valor.

El papel de los estimulantes respiratorios en el tratamiento de la EPOC no está establecido. En algunos estudios se ha constatado una mejoría en los gases arteriales tras tratamiento con doxapram¹¹⁴ y almitrina^{115,116} en pacientes con EPOC agudizados. De cualquier forma, la escasa evidencia disponible hace que actualmente no estén recomendados en el tratamiento de esta patología.

Los diuréticos pueden reducir el edema, pero deben emplearse con cautela con el fin de evitar un descenso del gasto cardíaco y de la perfusión renal. Los digitálicos no tienen utilidad en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca derecha, a menos que coexista fallo cardíaco izquierdo.¹¹⁷

Fisioterapia respiratoria.

Los objetivos de la fisioterapia respiratoria en la insuficiencia respiratoria aguda son promover el drenaje de secreciones, reducir la obstrucción bronquial y aliviar la disnea.³⁹

Durante las exacerbaciones de la EPOC, numerosos factores como las infecciones víricas y bacterianas de las vías aéreas, estimulan una mayor producción de moco, alteran las propiedades viscoelásticas de éste y deterioran los mecanismos de aclaramiento mucociliar de las vías aéreas. El tratamiento se dirige habitualmente a potenciar el aclaramiento de las secreciones.

La mayoría de las técnicas utilizadas carecen de un soporte experimental adecuado y se aplican por los beneficios constatados en pacientes con fibrosis quística y bronquiectasias. Hay pocas evidencias científicas que apoyen su aplicación en pacientes hospitalizados por agudización de EPOC no complicada por bronquiectasias.¹ Algunas técnicas, como la tos controlada y la espiración forzada (tos en “huffs”) pueden aportar un beneficio potencial en los pacientes hospitalizados con EPOC que presenten expectoración ineficaz. Aunque no se ha demostrado que el drenaje postural y la vibración y percusión torácicas mejoren el estado de los enfermos con EPOC,¹¹⁸ pueden emplearse dichas maniobras en aquellos pacientes que, después del tratamiento con broncodilatadores inhalados, sean capaces de expectorar más de 25 ml de esputo al día.¹¹⁹ Otras medidas de fisioterapia utilizadas clásicamente –presión espiratoria positiva, aerosolterapia, aspiración nasotraqueal, etc.- no se consideran en la actualidad indicadas.

VENTILACIÓN MECÁNICA EN EL PACIENTE CON EPOC EN INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA

La ventilación mecánica (VM) se plantea cuando el tratamiento farmacológico y otras medidas conservadoras son incapaces de revertir una insuficiencia respiratoria clínicamente significativa. Las principales indicaciones para iniciar la asistencia ventilatoria durante las agudizaciones de la EPOC consisten en signos de fatiga de la musculatura respiratoria, empeoramiento de la acidosis respiratoria y/o deterioro del estado mental. Sus objetivos son permitir el descanso de los músculos respiratorios y la restauración del intercambio gaseoso hasta un nivel basal estable.

Durante varias décadas, la intubación endotraqueal y ventilación con presión positiva ha sido el enfoque primario para la ventilación mecánica en los pacientes con descompensaciones agudas de EPOC. En caso de requerirse un acceso prolongado a la vía aérea, generalmente se ha practicado una traqueostomía.¹²⁰

Modos ventilatorios.

No existe evidencia de que una modalidad ventilatoria sea superior a otra en el manejo de los pacientes con agudización de EPOC.¹²¹ Las modalidades de ventilación utilizadas con mayor frecuencia en esta situación son la ventilación con volumen controlado, la ventilación mandatoria intermitente y la ventilación con soporte de presión.

La ventilación con soporte de presión (VSP) es un modo ventilatorio limitado por presión y ciclado por flujo, en el cual cada respiración es iniciada por el propio paciente. Está diseñado para asistir a la respiración espontánea y para ello el paciente debe mantener un impulso ventilatorio adecuado. Con la VSP, al comienzo de la inspiración la presión se eleva rápidamente hasta un nivel predeterminado, el cual se mantiene durante el resto de la inspiración. El paciente y el respirador actúan de forma sincrónica para realizar el trabajo de cada respiración. En la mayoría de los ventiladores el final de la inspiración se produce cuando se alcanza un umbral de flujo durante la fase de desaceleración del flujo inspiratorio, es decir, la respiración es ciclada por flujo.¹²¹

Algunos estudios indican que la VSP proporciona mayor comodidad al paciente con respiración espontánea y favorece la sincronía del paciente con el ventilador.¹²² Asimismo, se ha demostrado que la VSP reduce el trabajo respiratorio de forma proporcional a la presión utilizada, y se asocia a una mejoría en el patrón respiratorio, con descenso de la frecuencia respiratoria e incremento del volumen corriente.¹²²⁻¹²⁴ La VSP puede, además, compensar el trabajo respiratorio extra producido por el tubo endotraqueal y la válvula de demanda del respirador.^{124,125} Todos estos datos sugieren que esta modalidad ventilatoria puede resultar especialmente valiosa para los pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria aguda que conservan un impulso ventilatorio adecuado. Sin embargo, no existen pruebas directas de que la evolución de estos pacientes mejore con el uso de VSP, en comparación con los modos de ventilación basados en ciclos de volumen.

Complicaciones asociadas a la ventilación mecánica invasiva.

Aunque la VM constituye una medida de soporte vital de reconocida utilidad en pacientes con importante deterioro de la función respiratoria, no está exenta de complicaciones potencialmente graves. Las principales son aquellas relacionadas con la vía aérea artificial y las asociadas a la ventilación con presión positiva.

Las lesiones laringotraqueales secundarias a la intubación o a la traqueostomía son frecuentes en pacientes que reciben VM. Pueden aparecer ulceración y edema de la mucosa traqueal o laríngea en las zonas de contacto con el tubo endotraqueal, lesiones que favorecen el desarrollo de estenosis.¹²⁶ La traqueostomía puede asociarse a complicaciones graves como erosiones traqueales, fístula de la arteria innominada, hemorragia y estenosis traqueal postdecanulación.¹²⁷

La intubación endotraqueal aumenta el riesgo de infección nosocomial, fundamentalmente sinusitis y neumonía. La sinusitis en pacientes con intubación nasotraqueal es debida a la obstrucción de los orificios de drenaje sinusales, y se ha reconocido como una causa importante de fiebre y sepsis en pacientes ventilados.^{128,129} La intubación endotraqueal se considera el factor predisponente más importante de neumonía nosocomial, ya que altera los mecanismos de defensa de la vía aérea superior.^{130,131} Las lesiones producidas en la mucosa favorecen la colonización

bacteriana de la tráquea. Además, la región traqueal comprendida entre la glotis y el balón de neumotaponamiento se convierte en un reservorio de secreciones procedentes de boca, faringe y estómago, las cuales pueden alcanzar el pulmón ante cualquier manipulación del tubo traqueal.¹³²

El barotraumatismo pulmonar es una complicación potencialmente grave asociada a la VM, cuya incidencia oscila entre el 4% y el 48% de los pacientes ventilados mecánicamente.¹³³ Se define como la presencia de aire extraalveolar y es secundario a una sobredistensión y rotura de los alvéolos. Clínicamente puede manifestarse como enfisema intersticial, neumotórax, neumomediastino, enfisema subcutáneo, neumoperitoneo o quistes aéreos y bullas subpleurales.^{134,135} Las principales causas de barotrauma son la ventilación con volúmenes corrientes excesivos, presiones elevadas en la vía aérea y la existencia de PEEP intrínseca o extrínseca.¹²⁷

La complicación hemodinámica más importante de la VM es la reducción del gasto cardíaco. La ventilación con presión positiva provoca un aumento de la presión intratorácica que determina, por una parte, una disminución del retorno venoso y de la precarga del ventrículo derecho y, por otra, un aumento de la postcarga del ventrículo izquierdo. La combinación de estos efectos, los cuales se agravan en presencia de PEEP, origina una caída del gasto cardíaco.

Otros riesgos de la VM incluyen disfunción renal, alteraciones gastrointestinales y neurológicas, toxicidad por el oxígeno y efectos adversos relacionados con la sedación y relajación muscular.^{127,136}

Debido a los cambios fisiopatológicos que se producen en la EPOC, la ventilación mecánica en estos pacientes plantea además algunos problemas específicos. En situación basal, un gran número de pacientes con EPOC presenta hipercapnia crónica, la cual tiende a provocar acidosis respiratoria y es compensada por un aumento de la retención renal de bicarbonato. En esta situación, una ventilación excesiva dirigida a conseguir niveles de normocapnia puede originar alcalosis metabólica. Por tanto, en estos casos la ventilación debe ajustarse en función de los valores del pH, manteniendo valores de PaCO₂ similares a los basales.

La hiperinsuflación dinámica por atrapamiento aéreo característica de la EPOC condiciona la aparición de PEEP intrínseca o auto-PEEP. Por otra parte, se ha

documentado que aparece auto-PEEP hasta en el 39% de los pacientes sometidos a VM, especialmente si el tiempo espiratorio es inadecuado ó existe una obstrucción dinámica al flujo aéreo.^{86,137} Por tanto, la VM puede agravar la auto-PEEP que ya presentan previamente estos enfermos y sus efectos adversos, como disminución del retorno venoso, mayor riesgo de barotrauma y deterioro del esfuerzo inspiratorio a causa de la presión espiratoria que debe superarse antes de iniciar la inspiración. Las maniobras que permiten minimizar la auto-PEEP comprenden el tratamiento de la obstrucción al flujo aéreo, el incremento del tiempo espiratorio –mediante la disminución de la frecuencia respiratoria, aumento de la velocidad del flujo inspiratorio para acortar el tiempo inspiratorio y empleo de un tubo endotraqueal de gran calibre- y la reducción del volumen compresible en el circuito del respirador.¹³⁸ Cuando existe hiperinsuflación dinámica, la aplicación de niveles de PEEP en torno al 70-85% de la PEEPi medida puede compensar la auto-PEEP y reducir el trabajo respiratorio.

Retirada de la ventilación mecánica.

Muchos pacientes con EPOC conectados a ventilación mecánica por broncoespasmo agudo, sobrecarga de líquidos o sedación excesiva pueden ser extubados satisfactoriamente sin necesidad de un período de destete paulatino. Sin embargo, algunos enfermos con EPOC intubados por insuficiencia respiratoria aguda, especialmente aquellos que han recibido ventilación mecánica de forma prolongada, no toleran la interrupción de la misma debido a una alta dependencia del respirador, y suelen requerir un proceso de destete gradual. Los factores más importantes que determinan la capacidad del paciente para abandonar la ventilación mecánica prolongada son la capacidad de reserva neuromuscular en relación con la sobrecarga respiratoria, la función cardiovascular, la oxigenación, y factores psicológicos.¹³⁹⁻¹⁴¹

Aunque algunos autores sugieren que el deterioro de la capacidad neuromuscular, en forma de fatiga de la musculatura respiratoria, desempeña un papel importante en el éxito o fracaso del proceso de destete, no existe ningún estudio que corrobore esta idea. Tampoco se dispone de técnicas fiables para detectar y cuantificar la resistencia y fatiga del músculo respiratorio en los pacientes conectados a ventilación mecánica.¹³⁶

Se han diseñado varios índices fisiológicos objetivos para evaluar la conveniencia de retirada de la ventilación mecánica en estos pacientes. Entre ellos se incluyen el cociente PaO_2/FiO_2 , presión inspiratoria máxima, capacidad vital, la relación frecuencia respiratoria/volumen corriente, P 0.1 y presión transdiafragmática.¹⁴²⁻¹⁴⁵ Cuando los valores medidos son mejores que los pronosticados a partir de la valoración clínica, estos índices permiten identificar a los pacientes que pueden ser desconectados del ventilador antes de lo que se hubiera pronosticado por otros medios. Sin embargo, tampoco existen índices fisiológicos consistentes que ayuden a seleccionar a los pacientes que requieren desconexión, establezcan la rapidez de la misma e identifiquen el método idóneo para llevarla a cabo.¹³⁶

Las técnicas generalmente utilizadas para el destete de pacientes con EPOC en ventilación mecánica son la ventilación asistida-controlada con ensayos de tubo en T, la ventilación mandatoria intermitente (IMV) y la ventilación con presión de soporte (VSP). Estas dos últimas ofrecen ventajas teóricas, ya que proporcionan soporte ventilatorio parcial cuando el paciente está conectado al respirador y comportan menor riesgo de barotrauma. Diversos estudios apoyan el uso de la VSP como método más adecuado para la retirada de la ventilación mecánica en pacientes con EPOC.^{146,147} La VSP reduce la actividad electromiográfica del diafragma, la presión transdiafragmática y la frecuencia respiratoria, a la vez que aumenta el volumen corriente y la PaO_2 , y disminuye la $PaCO_2$. Puede reducir también el consumo de oxígeno y la sobrecarga mecánica de los músculos respiratorios. Asimismo, se ha evidenciado que la VSP compensa el trabajo respiratorio extra impuesto por el tubo endotraqueal y el circuito del ventilador, lo cual facilita el proceso de destete.^{124,125}

Actualmente, la falta de estudios que comparen la utilidad de estas técnicas no permite confirmar la superioridad de una respecto a las otras en la aceleración del proceso de retirada de la ventilación mecánica o en la mejoría del curso de la enfermedad.

VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA

Bajo el término de ventilación mecánica no invasiva (VMNI) se incluyen aquellas técnicas que proporcionan ventilación asistida sin necesidad de una vía aérea artificial (tubo endotraqueal o traqueostomía). Aunque el auge de la VMNI y la generalización de su uso se ha producido en los últimos años, se trata de técnicas que no son, en absoluto, nuevas; los intentos de proporcionar soporte ventilatorio de forma no invasiva son incluso anteriores al desarrollo de los tubos endotraqueales y a la aplicación de la ventilación mecánica invasiva.¹⁴⁸

La aparición de los primeros ventiladores mecánicos se remonta a finales del siglo XVIII. Consistían en aparatos de ventilación no invasiva que suministraban presión positiva en la vía aérea superior a través de un sistema tipo fuelle, o mediante una presión positiva o negativa aplicada externamente al tórax, espalda o abdomen.¹⁴⁹⁻

¹⁵¹ Estos primeros respiradores eran accionados de forma manual y fueron utilizados con éxito en la reanimación cardiopulmonar de niños y en casos de ahogamiento. Más tarde, las epidemias de poliomielitis acontecidas entre 1920 y 1950 contribuyeron al desarrollo de diversos sistemas de ventilación no invasiva como el pulmón de acero, la coraza o la “cama giratoria”, los cuales sirvieron de soporte ventilatorio a muchos pacientes con insuficiencia respiratoria crónica supervivientes de estas epidemias.^{152,153} A principios de los años 60, sin embargo, el control de las epidemias de polio que supuso la vacunación, junto con la proliferación simultánea de las técnicas de ventilación con presión positiva mediante intubación endotraqueal, motivaron que la VMNI cayera drásticamente en desuso.¹⁵⁴

El interés por la VMNI resurgió posteriormente a inicios de los años 80, cuando se demostró que el uso intermitente –la mayoría de las veces nocturno- de ventilación con presión negativa mejoraba las alteraciones del intercambio gaseoso diurnas y los síntomas de hipoventilación crónica en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica de diferente etiología, fundamentalmente alteraciones de la caja torácica y enfermedades neuromusculares.¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ Sin embargo, estos respiradores de presión negativa presentaban algunas desventajas: gran tamaño y difícil transporte, dificultad en su aplicación a pacientes con deformidades importantes, tendencia a producir dolores

musculoesqueléticos, etc.¹⁵³ El mayor inconveniente de la ventilación con presión negativa es la capacidad de producir apneas obstructivas y desaturaciones durante el sueño;¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ este fenómeno se debe probablemente a una falta de activación de la musculatura de la vía aérea superior antes de la inspiración, lo cual provoca el colapso y la obstrucción de la vía aérea alta.¹⁶¹

Por otra parte, en 1981 Sullivan y cols.¹⁶² describieron la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) como una medida terapéutica eficaz en el síndrome de apneas obstructivas durante el sueño (SAOS) y, varios años después, empezaron a comercializarse mascarillas nasales y faciales relativamente cómodas para el paciente. A mediados de los 80, diversos investigadores comenzaron a utilizar ventilación con presión positiva intermitente a través de mascarillas nasales y comprobaron la efectividad de éstas para la aplicación de soporte ventilatorio, especialmente durante el sueño, en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica.^{159,163-166} El empleo de ventilación con presión positiva vía nasal ofrece algunas ventajas, ya que minimiza las desaturaciones nocturnas y su aplicación suele ser más fácil que la de los ventiladores de presión negativa. Además, en los últimos años se han desarrollado aparatos de menor tamaño, de aceptable coste económico, portátiles y de fácil manejo, diseñados específicamente para la aplicación de VMNI con presión positiva a través de mascarillas nasales.¹⁶⁷⁻¹⁶⁸

Estos acontecimientos han propiciado el resurgir de la VMNI, dando lugar en las dos últimas décadas a la proliferación de estudios que han evaluado la eficacia de esta técnica ventilatoria en la insuficiencia respiratoria tanto aguda como crónica de etiología diversa.

VMNI en la insuficiencia respiratoria crónica.

A principios de los años 80, varios estudios evidenciaron que la aplicación de ventilación con presión negativa nocturna se asociaba a una mejoría del intercambio gaseoso y de los síntomas de hipoventilación en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica secundaria a enfermedades neuromusculares, deformidades de la pared torácica e hipoventilación alveolar central.^{156,169} Con posterioridad, estos resultados han sido confirmados en diversos estudios en los que se ha empleado ventilación con presión

positiva vía nasal.^{157,159,163,165,170-172} En ellos se ha demostrado que el uso nocturno de ventilación no invasiva con presión positiva (VNIPP) durante períodos de 6 a 8 horas disminuye la PaCO₂ y aumenta la PaO₂ diurnas, y elimina los síntomas de cefalea matutina e hipersomnolencia en pacientes con una amplia variedad de trastornos que producen hipoventilación crónica, con disminución del número de ingresos hospitalarios y mejora de la calidad de vida.

Actualmente, las indicaciones del soporte ventilatorio no invasivo en la insuficiencia respiratoria crónica están bien establecidas. La VNIPP está indicada cuando se desarrollan síntomas de hipoventilación e hipercapnia diurna en pacientes con enfermedades neuromusculares lentamente progresivas –distrofia muscular, esclerosis múltiple, síndrome postpolio-, anomalías de la caja torácica e hipoventilación de origen central. El síndrome obesidad-hipoventilación y el SAOS con hipoventilación persistente a pesar de tratamiento con CPAP también son indicaciones aceptadas, aunque la obesidad mórbida puede restar eficacia a la VNIPP.¹⁴⁸

No está establecido, en cambio, el momento adecuado para la indicación de la VNIPP. Estos pacientes pueden presentar hipoventilación nocturna antes de que se instauren las alteraciones del intercambio gaseoso diurno, por lo que un comienzo precoz de la ventilación nocturna podría evitar la aparición de síntomas diurnos. Sin embargo, es frecuente que los pacientes asintomáticos sean reacios a recibir soporte ventilatorio nocturno, el cual no les reporta ningún beneficio subjetivo. Asimismo, debe tenerse en cuenta que la aplicación de VNIPP en pacientes con enfermedades neuromusculares progresivas constituye sólo una medida temporal; conforme avanza la enfermedad, los períodos de asistencia ventilatoria se van incrementando, y el paciente puede hacerse totalmente dependiente del ventilador.¹⁷³ En este sentido, se ha sugerido la realización de traqueostomía para aquellos pacientes que utilizan la VNIPP durante más de 16 horas diarias.¹⁷⁴

El gran avance que ha supuesto la introducción de la VNIPP en el tratamiento domiciliario de pacientes con insuficiencia respiratoria crónica debida a enfermedades restrictivas, ha suscitado un especial interés por esta modalidad ventilatoria en pacientes con EPOC en fase estable, aunque el papel de la VNIPP en esta situación clínica es mucho más discutido. Es conocido que los pacientes con EPOC severa presentan

trastornos en la ventilación nocturna, los cuales provocan alteraciones en el intercambio gaseoso y pueden contribuir al empeoramiento de la insuficiencia respiratoria crónica que presentan muchos de estos pacientes.¹⁷⁵ La oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD) durante 15 o más horas al día aporta beneficios fisiológicos y mejora la supervivencia de pacientes con EPOC e hipoxemia crónica,^{176,177} por lo que se ha sugerido que el soporte ventilatorio domiciliario podría ofrecer alguna ventaja adicional a la OCD en estos pacientes.

Aunque la ventilación no invasiva con presión negativa se ha mostrado eficaz en pacientes con enfermedades neuromusculares y de caja torácica, su utilidad en la EPOC estable ha sido mucho menor, debido sobre todo a una pobre tolerancia y escaso cumplimiento por parte del paciente.^{178,179} Algunos estudios no controlados han evidenciado que la ventilación con presión positiva mejora el intercambio gaseoso y la calidad del sueño en pacientes con EPOC,¹⁸⁰ aunque en otros no se ha objetivado dicha mejoría.¹⁸¹ Generalmente, los trabajos con resultados favorables han incluido pacientes con alteraciones en el intercambio gaseoso (tanto diurnas como nocturnas) más severas que aquellos en los que la VNIPP no mostró ningún beneficio. Meecham Jones y cols.,¹⁸² en un trabajo prospectivo randomizado, han comparado la VNIPP asociada a OCD frente a la OCD sola en pacientes con EPOC estable, objetivando una mejoría en los gases arteriales diurnos, PaCO₂ nocturna, eficiencia y tiempo total de sueño, síntomas de hipoventilación y en la calidad de vida. Trabajos más recientes no han demostrado mejoría en el intercambio de gases, con un alto porcentaje de rechazos al tratamiento por intolerancia.^{183,184}

En definitiva, los datos disponibles sugieren que la VNIPP asociada a la OCD puede ser útil en pacientes seleccionados con EPOC estable, los cuales deben presentar hipercapnia diurna e hipoventilación nocturna que puedan corregirse con la ventilación. Sin embargo, dado que los resultados existentes son en algunas ocasiones contradictorios, el papel de la VNIPP en el tratamiento domiciliario del paciente con EPOC no está del todo establecido. Se consideran necesarios más estudios con un número superior y bien definido de pacientes, y con un seguimiento más a largo plazo, en los que se pueda valorar adecuadamente los efectos de la VNIPP sobre su pronóstico

vital y establecer el momento idóneo para su indicación (probablemente en fases tempranas de la enfermedad).

VMNI en la insuficiencia respiratoria aguda.

Ya a principios de 1960 fue evaluado el uso de la VMNI en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda. Tanto la ventilación con presión negativa como la VNIPP administradas a través de una pieza bucal parecían mejorar el intercambio de gases y la tolerancia al oxígeno suplementario tras cortos períodos de ventilación. El interés por la VMNI decayó cuando la ventilación con presión positiva mediante intubación endotraqueal se convirtió en el tratamiento estándar del fracaso respiratorio agudo, el cual se ha mantenido durante varias décadas.

En los últimos años, el intento de evitar la intubación endotraqueal y sus potenciales complicaciones, junto con la eficacia demostrada de la VMNI en la insuficiencia respiratoria crónica secundaria a enfermedades restrictivas, han propiciado el empleo cada vez más frecuente de la VMNI en el manejo de pacientes con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a diferentes patologías.

La VMNI posee algunas ventajas teóricas con respecto a la ventilación mecánica convencional: mejora la comodidad del paciente, reduce la necesidad de sedación, evita las complicaciones asociadas a la intubación endotraqueal (lesiones de la vía aérea superior, infecciones, etc.) y mantiene intactos los mecanismos de defensa de la vía aérea, así como el habla y la deglución. Por supuesto, también presenta algunos inconvenientes, entre los que se incluyen la necesidad de colaboración del paciente, la falta de acceso directo a la vía aérea en pacientes con gran cantidad de secreciones, aerofagia o la aparición de úlceras cutáneas por presión de la mascarilla.

La VMNI se ha ensayado ampliamente en la insuficiencia respiratoria aguda de pacientes con gran variedad de diagnósticos. Así, algunos autores han comunicado una disminución en la sobrecarga de los músculos inspiratorios, en la frecuencia respiratoria y en la disnea tras aplicación de CPAP en pacientes con agudización grave de asma bronquial.^{185,186} En otros estudios se ha constatado que tanto la CPAP como la VMNI con soporte de presión a través de mascarilla facial producen una mejoría clínica y del intercambio gaseoso, así como una reducción de la necesidad de intubación en pacientes

con edema de pulmón cardiogénico.¹⁸⁷⁻¹⁸⁸ Asimismo, la VMNI se ha ensayado con éxito en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda en algunas complicaciones infecciosas del síndrome de inmunodeficiencia adquirida y de pacientes con trasplante pulmonar.^{189,190}

Sin embargo, dado que la descompensación de la EPOC representa una de las causas más frecuentes de insuficiencia respiratoria aguda, la mayor parte de los trabajos han centrado su atención en esta patología. Desde que en 1989 Meduri y cols.¹⁹¹ publicaran el primer estudio sobre VMNI en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda, han surgido multitud de trabajos que han evaluado la utilidad de esta técnica ventilatoria en este contexto clínico.¹⁹²⁻²⁰⁴ En ellos, el porcentaje de éxito de la VMNI, generalmente definido en términos de mejoría del intercambio de gases, disminución de la necesidad de intubación endotraqueal y de la mortalidad en UCI, ha oscilado entre el 67% y el 88% según los estudios.¹⁹¹⁻¹⁹⁸ Se han utilizado diferentes modalidades ventilatorias (ventilación controlada por volumen, ventilación con presión de soporte con o sin PEEP asociada, ventilación mandatoria intermitente, CPAP) y tipos de mascarilla (nasal o facial) con resultados similares; el éxito o fracaso de la VMNI parece depender más de otros factores como el grado de severidad de la insuficiencia respiratoria, la adaptación del paciente a la ventilación y la evolución de los gases arteriales en las primeras horas de tratamiento.

La mayoría de estos estudios, sin embargo, han empleado criterios de selección de pacientes muy amplios y heterogéneos, incluyendo a pacientes con gran diversidad de diagnósticos entre los que se encuentran, además de agudizaciones de EPOC, enfermedades torácicas restrictivas, neumonía, insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia respiratoria postquirúrgica.^{191,193-196,198} Se trata además, en muchos casos, de estudios sin un grupo control paralelo o con controles históricos, por lo que no permiten extraer conclusiones definitivas acerca de la utilidad de la VMNI en esta situación clínica.

En los últimos años se han publicado varios trabajos prospectivos, controlados y randomizados, que han evaluado el papel de la VMNI en pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria aguda ingresados en unidades de cuidados intensivos. Brochard y cols,²⁰⁵ en un estudio multicéntrico europeo, compararon la ventilación no

invasiva por soporte de presión con el tratamiento médico convencional en 85 pacientes con descompensaciones agudas de EPOC. La VMNI redujo la necesidad de intubación, la mortalidad y la estancia hospitalaria.

Kramer y cols.²⁰⁶ estudiaron a 31 pacientes con insuficiencia respiratoria aguda, en 2/3 de los casos secundaria a agudización de EPOC. Sus resultados mostraron una disminución en la incidencia de intubación endotraqueal en el grupo tratado con VMNI, aunque ésta no afectó a la mortalidad ni a la estancia hospitalaria.

En un estudio reciente, Çelikel y cols.²⁰⁷ han demostrado que la VMNI facilita la recuperación clínica, disminuye la necesidad de intubación endotraqueal y acorta el tiempo de hospitalización.

De los resultados de estos estudios se desprende que, en pacientes seleccionados y en el ámbito de una unidad de cuidados intensivos, la VMNI es eficaz en el manejo de pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria aguda, ya que evita un número significativo de intubaciones, reduce la estancia hospitalaria y puede también disminuir las tasas de mortalidad.

Sin embargo, existen diversos aspectos sobre el uso de la VMNI en la EPOC agudizada que permanecen aún poco claros.

En primer lugar, es sabido que en la práctica clínica diaria la mayor parte de estos enfermos evoluciona de forma satisfactoria en una planta de hospitalización convencional, y sólo una minoría de ellos precisa intubación endotraqueal y ventilación mecánica en UCI.²⁰⁸ Por otra parte, el empleo de VMNI en las plantas de hospitalización supondría un importante ahorro económico, ya que permitiría reducir en muchos casos el ingreso en UCI y el gasto sanitario que ello conlleva.²⁰⁹ Hasta el momento, han sido pocos los trabajos bien diseñados que han valorado la utilidad de la VMNI en este ámbito hospitalario, los cuales han aportado resultados contradictorios. Bott y cols.²¹⁰ publicaron en 1993 un estudio multicéntrico prospectivo, controlado y randomizado, llevado a cabo en el Reino Unido. Sus resultados mostraron una mejoría en los valores de PaCO₂ y pH tras una hora de VMNI, así como una reducción de la sensación de disnea. La mortalidad fue menor en el grupo tratado con VMNI comparada con el grupo control, aunque sólo después de excluir a 4 pacientes del grupo VMNI que no aceptaron el tratamiento. En contraposición con estos hallazgos, Barbé y cols.²¹¹

observaron que la VMNI mediante soporte de presión de doble nivel (BiPAP) en pacientes con EPOC agudizada tratados en una planta de hospitalización convencional no facilita la recuperación gasométrica ni de otros parámetros funcionales, ni tampoco acorta el tiempo de estancia hospitalaria. Recientemente se ha publicado un estudio multicéntrico realizado en el Reino Unido, que ha evaluado la VMNI en pacientes con agudización de EPOC, aplicada en una sala general de hospitalización médica por personal de enfermería previamente entrenado. Sus resultados han mostrado una reducción de la intubación y de la mortalidad intrahospitalaria en los pacientes que recibieron VMNI en comparación con aquellos que recibieron sólo tratamiento médico habitual.²¹²

Por tanto, el papel de la VMNI en los pacientes con EPOC descompensada ingresados en una planta de hospitalización no está aún bien establecido y, aunque los últimos estudios han aportado nueva evidencia a favor de su utilidad, sigue siendo en la actualidad motivo de discusión, al menos en algunos aspectos.

Otro punto que no está claramente definido es el perfil del paciente con EPOC agudizada candidato ideal al tratamiento con VMNI. Los trabajos que no han demostrado ninguna utilidad de la VMNI han incluido pacientes que no estaban hipercápnicos. Por el contrario, los estudios con resultados positivos han evaluado a pacientes en situación de insuficiencia respiratoria aguda hipercápnica, con valores de PaCO₂ superiores a 45 mmHg y pH menores de 7,35. Por otra parte, algunos trabajos han evidenciado que la VMNI es menos eficaz en aquellos pacientes con mayor deterioro clínico y peores valores de PaCO₂ y pH basales, sugiriendo que la VMNI debería ser iniciada en una fase precoz de la insuficiencia respiratoria aguda con objeto de obtener el máximo beneficio.^{202,205} En este sentido, es probable que en los pacientes con EPOC agudizada ingresados en una planta convencional de neumología se den unas condiciones intermedias y quizás más adecuadas para el empleo de la VMNI, ya que muchos de ellos suelen presentar insuficiencia respiratoria aguda hipercápnica, pero a su vez su situación clínica y gasométrica no es demasiado crítica como para esperar el fracaso de la VMNI.

Por último, los mecanismos fisiológicos precisos por los cuales la VMNI mejora los síntomas y el intercambio gaseoso en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda

no son del todo conocidos, aunque se piensa que el alivio de la fatiga de los músculos inspiratorios juega un papel importante.²¹³ La mayoría de los estudios se han centrado en los efectos de la VMNI sobre la evolución clínica y gasométrica de estos pacientes, siendo pocos los trabajos que han investigado sus posibles mecanismos de actuación. Brochard y cols.¹⁹² han reportado una reducción significativa de la presión transdiafragmática y del producto tensión-tiempo del diafragma (índices de la actividad de la musculatura inspiratoria) durante la aplicación de VMNI mediante soporte de presión en pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria hipercápnica. Estos hallazgos sugieren la posibilidad de que el tratamiento con VMNI disminuye el esfuerzo muscular inspiratorio.

Otro posible mecanismo de actuación vendría representado por una reducción del trabajo respiratorio, contrarrestando el efecto que la PEEP intrínseca ejerce sobre los músculos inspiratorios. Así, Appendini y cols.²¹⁴ han observado que la aplicación de 5 cm de H₂O de CPAP puede disminuir la sobrecarga inspiratoria en pacientes con EPOC, permitiendo así el reposo de la musculatura respiratoria. Estos mismos autores han confirmado y ampliado los resultados de Brochard y cols.,¹⁹² mostrando que la combinación de PEEP extrínseca con presión de soporte disminuye significativamente el producto tensión-tiempo de diafragma, en comparación con el uso de CPAP de forma aislada.²¹⁴

Sin embargo, aunque todos estos datos indican un efecto favorable de la VMNI sobre el esfuerzo muscular y la fatiga, no se ha demostrado que estos fenómenos se traduzcan en una mejoría clínicamente importante de la función muscular inspiratoria.²¹⁵

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La agudización de la insuficiencia respiratoria en pacientes portadores de EPOC constituye una causa frecuente de ingresos hospitalarios y conlleva una elevada morbimortalidad. La utilidad clínica de la VMNI en el tratamiento de esta patología parece suficientemente demostrada en pacientes graves atendidos en unidades de cuidados intensivos, pero el papel de la misma en el manejo del paciente con EPOC agudizada ingresado en una planta de hospitalización convencional aún no está definido, debido a la escasez, sobre todo en nuestro medio, de estudios que han abordado este tema y cuyos resultados son, por otra parte, discordantes. En este sentido, la guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica editada recientemente por la SEPAR señala que “sería deseable disponer en nuestro medio de estudios prospectivos y controlados que evalúen el empleo del soporte ventilatorio no invasivo en planta de hospitalización para poder realizar una recomendación sobre su empleo”.²¹⁶ Asimismo, una revisión sistémica de la *Cochrane Library* sobre VNI en la insuficiencia respiratoria debida a exacerbación de EPOC publicada el presente año recoge en sus conclusiones que es necesario realizar estudios adicionales que evalúen la selección apropiada de los pacientes así como la factibilidad, la seguridad y la efectividad de la VNI en contextos diferentes a la UCI (por ejemplo, salas de hospitalización, unidades de cuidados intermedios).²¹⁷

Por ello, nos ha parecido de interés evaluar la utilidad de esta técnica ventilatoria en el tratamiento de pacientes ingresados en planta por agudización hipercápnica de EPOC, comparándola con el tratamiento médico convencional. Además, dado que los mecanismos de actuación de la VMNI en la insuficiencia respiratoria aguda están sometidos a discusión, hemos intentado evaluar sus efectos sobre la musculatura respiratoria y el posible papel del reposo muscular.

OBJETIVOS

El objetivo principal del presente estudio ha sido evaluar, en pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria aguda hipercánica ingresados en una sala de hospitalización de neumología, los efectos de la ventilación mecánica no invasiva mediante presión de soporte sobre la evolución clínica y el intercambio gaseoso, comparándola con el tratamiento médico convencional. Asimismo, nos propusimos analizar su posible impacto sobre la necesidad de intubación endotraqueal, la estancia hospitalaria y morbilidad.

Como objetivo secundario nos hemos planteado valorar, en un subgrupo de pacientes, el efecto de la ventilación no invasiva sobre la fuerza muscular inspiratoria.

PACIENTES Y METODOLOGÍA

Entre Marzo de 1998 y Diciembre de 2000, todos los pacientes que ingresaron en la planta de neumología de nuestro hospital por exacerbación de EPOC fueron considerados posibles candidatos para participar en el estudio.

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité Ético del hospital y en todos los casos se solicitó el consentimiento informado por escrito del paciente o sus familiares.

Criterios de inclusión.

Se incluyó en el estudio de forma consecutiva a pacientes con diagnóstico conocido de EPOC según los criterios de la Sociedad Española de Patología Respiratoria (SEPAR) y a aquellos que, aun sin diagnóstico previo confirmado, presentaban historia de tabaquismo y datos clínicos, radiológicos y gasométricos compatibles con obstrucción crónica al flujo aéreo. Los pacientes debían estar en situación clínica de insuficiencia respiratoria aguda hipercápnica, exigiéndose para su inclusión valores de PaO₂ menores de 60 mmHg, PaCO₂ mayor o igual a 55 mmHg, y pH en sangre arterial menor de 7,35 (respirando aire ambiente), así como evidencia clínica de fatiga muscular respiratoria (frecuencia respiratoria superior a 25 respiraciones por minuto y utilización de musculatura respiratoria accesoria). Los pacientes con pH en sangre arterial menor de 7.25 no fueron incluidos dado que el pronóstico de estos pacientes es pobre en ausencia de soporte ventilatorio.^{212,218}

Criterios de exclusión.

Se consideraron criterios de exclusión del estudio cualquiera de los siguientes: sospecha de tromboembolismo pulmonar, neoplasia o neumonía; diagnóstico previo de síndrome de apneas obstructivas durante el sueño o sintomatología sugestiva; cardiopatía isquémica grave (angor inestable o infarto agudo de miocardio en los 3 meses previos); inestabilidad hemodinámica (presión arterial sistólica menor de 90 mmHg) y/o coexistencia de arritmia severa no controlada; evidencia de broncoespasmo severo; indicación inmediata de intubación endotraqueal y ventilación mecánica invasiva; alteración importante del estado mental; y falta de colaboración de paciente o su negativa a participar en el estudio.

Datos recogidos al ingreso

A todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión señalados, se les realizó una anamnesis detallada en la que se registraron: antecedentes de tabaquismo (cuantificado en paquetes-año) actual o anterior, número de ingresos hospitalarios previos por agudización, estancia previa en unidades de cuidados intensivos y necesidad de intubación y ventilación mecánica. Se valoraron también la existencia de otras enfermedades concomitantes y la posible causa de agudización de la EPOC.

Se extrajo en todos los casos una muestra de sangre venosa para analítica general y se realizó radiografía simple de tórax y electrocardiograma.

En el momento de inicio del estudio, se midieron la frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica y diastólica, y se evaluó el nivel de conciencia según la siguiente escala de puntuación²⁰⁵: 0, normal; 1, asterixis ligera; 2, marcada asterixis, confusión o somnolencia diurna ligeras; 3, confusión importante con somnolencia diurna y agitación; 4, obnubilación o agitación importante; se excluyó del estudio a todos los pacientes con una puntuación superior a 2, ya que presumimos que su capacidad de colaboración, factor esencial para la aplicación de VMNI, estaría reducida. Se determinaron gases en sangre arterial (mientras el enfermo respiraba aire ambiente) y se midió la saturación arterial de oxígeno por pulsioximetría.

Grupos de estudio

De forma aleatorizada se asignó a los pacientes tratamiento médico convencional (grupo control) o VNI además del tratamiento médico convencional (grupo VNI).

Tratamiento médico convencional.

Los pacientes incluidos en el grupo control recibieron el tratamiento habitual indicado en la agudización de la EPOC. Se les administró oxígeno a través de mascarilla tipo Venturi, con FiO₂ de 0,24, o mediante gafas nasales a un flujo máximo de 2 litros por minuto en caso de intolerancia del paciente a la mascarilla o tras comprobar la mejoría clínica y gasométrica. El tratamiento farmacológico consistió en metilprednisolona vía parenteral a dosis de 40 mg cada 8 horas, antibioterapia empírica

con cefuroxima por vía intravenosa (750 mg cada 8 horas), salbutamol y bromuro de ipratropio en nebulización, además de protección gástrica con ranitidina y heparina de bajo peso molecular como profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa. En todos los casos se aplicaron medidas habituales de fisioterapia respiratoria.

Ventilación mecánica no invasiva.

Este grupo de pacientes, además del tratamiento médico arriba indicado, recibió ventilación no invasiva con presión de soporte aplicada mediante un respirador de presión positiva binivel (BiPAP® Respironics, Inc.) Este es un sistema de soporte ventilatorio que mantiene la presión a dos niveles diferentes, un nivel de presión positiva espiratoria o EPAP (equivalente a la PEEP en ventilación mecánica convencional) y otro de presión positiva inspiratoria (IPAP, equivalente a presión de soporte), incluso en presencia de variaciones importantes de flujo.

El dispositivo puede ser programado en diferentes modos. En el modo espontáneo (S), el sistema cicla de EPAP a IPAP cuando el flujo inspiratorio del paciente sobrepasa los 40 ml/seg. durante más de 30 mseg. El nivel de IPAP es mantenido durante más de 180 milisegundos. y cicla a EPAP cuando el flujo inspiratorio desciende por debajo de un determinado nivel, cuando detecta un esfuerzo espiratorio o la IPAP se mantiene durante más de 3 segundos. De esta forma, el paciente mantiene el control sobre la frecuencia respiratoria, el flujo y el tiempo inspiratorio. En el modo T, el sistema suministra al paciente soporte ventilatorio a una frecuencia programable sin necesidad de detectar ningún esfuerzo inspiratorio (similar al modo controlado en la ventilación mecánica convencional). El modo ST sería intermedio entre ambos y equivalente a la ventilación asistida-controlada en un ventilador volumétrico.

La VNI fue aplicada inicialmente mediante una mascarilla nasal (Respironics, Inc.) de tamaño adecuado al paciente, fijada mediante arneses elásticos sujetos con velcro, y con suficiente firmeza para impedir las fugas pero evitando al mismo tiempo una presión excesiva, con objeto de lograr la máxima comodidad del paciente. En caso de que se apreciaran fugas importantes por la boca que dificultaran la VNI, se sustituyó por una mascarilla oronasal (Respironics, Inc.).

Los parámetros programados inicialmente fueron: IPAP 10 cm de H₂O, EPAP 4 cm de H₂O, y modo ST, fijándose una frecuencia respiratoria de 12 respiraciones por minuto. La IPAP se incrementó progresivamente en los primeros minutos hasta un nivel máximo de 20 cm de H₂O, en función de la tolerancia del paciente, respuesta clínica y saturación arterial de oxígeno monitorizada continuamente por pulsioximetría, intentando evitar la posible existencia de fugas a través de la mascarilla. En casos de pobre tolerancia, se redujo el nivel de IPAP hasta conseguir el máximo tolerado por el paciente con comodidad. Se suministró además oxígeno a través de una cánula conectada a la mascarilla, a un flujo de 2-4 litros por minuto con objeto de mantener la saturación de oxígeno en torno a 85-90%.

Los pacientes fueron ventilados de forma ininterrumpida durante las primeras 6 horas de estudio, monitorizándose de forma continua la saturación arterial de oxígeno por pulsioximetría y con controles periódicos de gasometría arterial. Durante este período, la aplicación del tratamiento y el control del paciente corrió a cargo de un médico participante en el estudio, para asegurar la adaptación del paciente a la VNI y vigilar su evolución clínica. Si la respuesta clínica y gasométrica eran favorables tras este período inicial, se interrumpía temporalmente el soporte ventilatorio; en caso contrario, éste se mantenía durante más tiempo hasta comprobar la mejoría del paciente. A partir de entonces, los pacientes recibieron VNI por la noche, diariamente y durante toda la estancia hospitalaria. En esta fase, la aplicación y supervisión de la VNI corrieron a cargo del personal de enfermería de la planta, adecuadamente familiarizado y entrenado en el manejo de este dispositivo y modalidad ventilatoria. Un miembro del equipo médico estaba disponible durante las 24 horas del día para atender las eventuales complicaciones durante el uso de la VNI.

Seguimiento

En ambos grupos de enfermos se realizaron nuevos controles de frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, presión arterial y grado de encefalopatía, así como determinación de gases en sangre arterial a las 2, 6, 24, 48 y 72 horas del inicio del estudio. Posteriormente estos controles se efectuaron con periodicidad variable en función de la respuesta clínica y gasométrica del paciente al tratamiento.

Se consideró *fracaso terapéutico* a la evidencia de deterioro progresivo en los parámetros gasométricos y clínicos tales como taquipnea, taquicardia o empeoramiento del nivel de conciencia, aunque en última instancia fue el criterio del médico responsable del paciente, no implicado directamente en el desarrollo del estudio, el que decidió el cambio de actitud terapéutica en cada caso.

En un subgrupo de pacientes, tanto del grupo VNI como de los controles, se midieron presiones musculares inspiratorias máximas (P_Imáx) a FRC, con vía aérea ocluida, a las 48 y 72 horas del inicio del estudio.

En el grupo VNI se registraron la duración del soporte ventilatorio, los niveles de presión utilizados, las complicaciones asociadas a la VNI y la tolerancia del paciente al dispositivo.

Previamente al alta hospitalaria, se realizaron a todos los pacientes pruebas funcionales respiratorias que incluyeron espirometría forzada (FVC, FEV₁, FEV₁%, MMEF) y determinación de volúmenes pulmonares estáticos (FRC, RV y TLC), así como una nueva medición de P_Imáx (en el subgrupo indicado) y gasometría arterial respirando aire ambiente.

Pruebas funcionales respiratorias

La espirometría se realizó en un espirómetro seco (Vicatrest 5; Minjhardt, Holland) previamente calibrado, siendo realizados todos los estudios por una misma persona y siguiendo las recomendaciones de la SEPAR.²¹⁹ Se exigieron tres trazados semejantes y se eligió el mayor de ellos para los cálculos. Todos los parámetros espirométricos fueron corregidos a temperatura corporal y presión de saturación de vapor de agua (BTSP).

Se determinaron la capacidad vital forzada (FVC), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁), la relación porcentual entre el FEV₁ y la FVC (FEV₁%) y el flujo máximo mesoespiratorio entre el 25% y el 75% de la FVC (MMEF). Se emplearon como tablas de normalidad las de Kamburoff et al.²²⁰

Los volúmenes pulmonares se midieron utilizando un pletismógrafo de volumen constante de 920 litros (Masterlab Jaeger, Schatzman, Alemania). La capacidad residual

funcional (FRC) se determinó como el volumen de gas intratorácico medido por el método de interrupción.²²¹ Una vez establecido el valor de FRC, la capacidad pulmonar total (TLC) se calculó sumándole la capacidad inspiratoria (IC) espirográfica. El volumen residual (RV) se estableció como la diferencia entre la TLC y FVC. Los volúmenes pulmonares estáticos también se corrigieron a BTPS y los valores de referencia utilizados fueron los de Goldman y Becklake.²²²

La gasometría arterial se practicó con muestras de sangre procedentes de la arteria humeral o de la radial. La medida de la PaO₂, PaCO₂ y pH se llevó a cabo mediante un analizador de gases Compact-1 AVL (Schatzman, Alemania). Se siguieron las recomendaciones de la SEPAR sobre gasometría arterial²²³ y los valores de referencia fueron de nuestro propio laboratorio.²²⁴

Las presiones inspiratorias máximas (PImáx) se midieron en la boca, en el curso de esfuerzos inspiratorios máximos frente a una vía aérea ocluida, según la técnica de Black y Hyatt²²⁵, empleándose un manómetro Sibelmed 163. Se determinaron las presiones inspiratorias máximas partiendo de FRC, eligiéndose el valor de presión más alto obtenido tras 3 maniobras y expresándolo en cm de H₂O.

Análisis estadístico

Los datos fueron procesados en base de datos Microsoft Access 1995 y analizados mediante el programa estadístico SPSS (versión 10.0 para Windows, licencia HHUU Virgen del Rocío).

La normalidad de las variables cuantitativas se valoró mediante test de Kolmogorov-Smirnov. El análisis de las variables cuantitativas según grupos de tratamiento se efectuó mediante t de Student o U de Mann-Whitney (según distribución normal o no). Las comparaciones intragrupo en los diferentes tiempos de seguimiento se llevó a cabo mediante el test de ANOVA para medidas repetidas o test de Friedman cuando fue necesario. Las comparaciones intragrupo frente a las mediciones basales se realizó

mediante t de Student para datos pareados o test de Wilcoxon en caso de que fuera necesario.

Las variables cualitativas según grupos de tratamiento fueron evaluadas mediante la prueba de chi cuadrado o test exacto de Fisher cuando fue necesario.

Los resultados se han expresado como el valor de la media \pm desviación estándar para las variables cuantitativas y como valor absoluto (porcentaje) para las variables cualitativas. Se consideraron significativos valores de p menores de 0.05.

RESULTADOS

Se incluyó en el estudio a 41 pacientes, de los cuales 20 recibieron VNI además de tratamiento médico convencional (grupo VNI) y 21 pacientes tratamiento médico exclusivamente (grupo control).

Las características demográficas y los antecedentes en relación con su patología respiratoria en todos los pacientes del grupo VNI y grupo control respectivamente se detallan en las tablas 1 y 2. En la tabla 3 se muestran y comparan estas variables en ambos grupos, sin que se observen diferencias significativas entre ellos. Siete pacientes (17%) tenían antecedentes de intubación y ventilación mecánica previa: 4 en el grupo VNI y 3 en el grupo control. Desde el punto de vista funcional, los enfermos presentaban datos compatibles con obstrucción severa al flujo aéreo. No evidenciamos diferencias significativas en los parámetros funcionales entre ambos grupos (tablas 4, 5 y 6).

La causa de la agudización, en el grupo VNI, se atribuyó a infección bronquial en 16 pacientes (80%), a insuficiencia cardíaca congestiva en 2 (10%), sin identificarse una causa clara de descompensación en los 2 pacientes restantes (10%). En el grupo control, las causas de agudización fueron infección bronquial en 18 enfermos (85.7%), insuficiencia cardíaca en 2 (9.5%) y desconocida en 1 caso (4.8%). No encontramos diferencias significativas entre grupos.

La duración media de los síntomas de exacerbación antes del ingreso fue de 8 ± 4 días en el grupo VNI y 9 ± 5 días en los controles.

En las tablas 7 y 8 se muestran de forma detallada los datos clínicos al ingreso de los pacientes del grupo VNI y grupo control respectivamente. Las tablas 9 y 10 contienen los valores de gasometría arterial de ambos grupos de enfermos. No evidenciamos diferencias significativas en ninguno de estos parámetros entre grupos (tabla 11).

Evolución clínica.

Al inicio del estudio, 18 pacientes (90%) del grupo VNI y 17 (81%) del grupo control presentaban un grado de encefalopatía igual ó superior a 1. A partir de las dos

horas de tratamiento, sólo 4 pacientes (20%) del grupo VNI presentaban grado 1 mientras que 16 (76%) del grupo control seguían presentando algún grado de encefalopatía. A partir de las 24 horas de estudio no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos.

En el grupo VNI se objetivó un descenso de la frecuencia respiratoria a partir de las 2 horas de tratamiento ($p < 0.001$) con respecto al valor basal. En el grupo control esta mejoría fue significativa sólo a partir de las 24 horas de estudio. Al comparar ambos grupos, los pacientes del grupo VNI presentaron valores de frecuencia respiratoria significativamente menores que los del grupo control desde las 2 primeras horas de tratamiento ($p < 0.005$), diferencia que se mantuvo en controles posteriores (tabla 12).

La frecuencia cardíaca en el grupo VNI fue significativamente más baja a partir de las 6 horas de estudio, con respecto a la medición basal. En el grupo control se comprobó un descenso significativo a partir de las 24 horas. No encontramos diferencias entre ambos grupos a lo largo del estudio (tabla 12).

Los valores de presión arterial no mostraron cambios significativos a lo largo del estudio en ningún grupo (tabla 12).

Evolución gasométrica.

En los pacientes del grupo VNI se constató una mejoría significativa de la PaO₂ ($p < 0.005$), de la PaCO₂ ($p < 0.05$) y del pH ($p < 0.001$) desde las 2 horas del inicio de la VNI, en relación a los valores basales. Los enfermos del grupo control obtuvieron una mejoría significativa de la PaO₂ ($p < 0.01$) a partir de las 6 horas y en el pH ($p < 0.05$) a las 48 horas de tratamiento, sin que se objetivaran cambios evolutivos significativos en los valores de PaCO₂ (figuras 1, 2 y 3).

Cuando se compararon ambos grupos, observamos que la PaCO₂ y el pH fueron significativamente mejores ($p < 0.05$) en el grupo VNI que en los controles desde las 6 horas de inicio del estudio. Sin embargo, no detectamos diferencias significativas en la PaO₂ entre grupos en ningún momento del estudio (figuras 1, 2 y 3).

Función muscular.

En las tablas 13 y 14 se muestran los valores de la presión inspiratoria máxima en diferentes momentos del estudio de los pacientes del grupo VNI y del grupo control respectivamente.

En los pacientes del grupo VNI, se objetivó un incremento significativo de la PIM a las 72 horas ($p < 0.005$) y al alta ($p < 0.001$) con respecto al valor obtenido a las 48 horas de estudio. En el grupo control, este aumento fue significativo sólo al alta, respecto a las 48 horas ($p < 0.001$). Los valores de PIM fueron significativamente superiores a las 48 horas, 72 horas y al alta en el grupo VNI que en el grupo control (tabla 15).

Ventilación no invasiva.

Los pacientes del grupo VNI utilizaron el respirador durante una media de 4.8 ± 1.6 días (rango 1-7 días), siendo la duración total del soporte ventilatorio de 42 ± 14 horas. La duración media de la VNI durante el primer día fue $8,5 \pm 2,3$ horas (rango 6-15 horas). Una vez conseguida la estabilización inicial, la VNI se aplicó durante la noche, con una media de 6.4 ± 2 horas por noche (rango 2-9 horas).

Se utilizaron presiones inspiratorias (IPAP) de 15.7 ± 2.4 cm H₂O (rango 12-20). La presión espiratoria (EPAP) se mantuvo en 4 cm de H₂O en todos los pacientes. Quince enfermos (75%) recibieron VNI a través de mascarilla nasal y en 5 casos (25%) hubo que emplear una mascarilla oronasal por fugas. En 8 (40%) pacientes se produjeron complicaciones por la VNI; 4 (20%) pacientes presentaron úlcera cutánea nasal y 2 (10%) tuvieron distensión abdominal (en ambos enfermos se había utilizado mascarilla oronasal). Los 2 (10%) pacientes restantes mostraron intolerancia a la mascarilla (nasal en un caso y oronasal en otro) que obligó a la retirada de la VNI en las primeras 24 horas de estudio, aunque su evolución clínica y gasométrica posteriores fueron favorables.

Resultado final del tratamiento.

Diecinueve pacientes del grupo VNI (95%) y 18 del grupo control (86%) evolucionaron satisfactoriamente con el tratamiento inicial instaurado ($p = 0.3$). En el grupo VNI, 1 enfermo (5%) precisó ingreso en UCI a las 72 horas del inicio del estudio y posterior intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica invasiva; su evolución fue favorable, siendo dado de alta hospitalaria sin complicaciones. En el grupo control, 3 pacientes (14%) experimentaron un empeoramiento clínico y gasométrico en las primeras horas, por lo que se inició tratamiento con VNI mediante máscara oronasal. De ellos, 2 pacientes mejoraron y continuaron tratamiento en la planta, mientras que el otro tuvo que ser trasladado a UCI y conectado a ventilación mecánica invasiva; ésta se retiró a los 5 días sin complicaciones y el enfermo pudo posteriormente abandonar el hospital.

Estancia hospitalaria

Los pacientes del grupo VNI permanecieron en el hospital durante 7.35 ± 2 días (rango 5-15 días) mientras que la estancia media del grupo control fue de 10.4 ± 3 días en el grupo control (rango 7-19 días) ($p < 0.01$).

La situación gasométrica al alta fue superponible en los dos grupos. Las tablas 16 y 17 incluyen, respectivamente, los valores de gases en sangre arterial obtenidos en el momento del alta hospitalaria en los enfermos del grupo VNI y grupo control. No se objetivaron diferencias significativas entre grupos (tabla 18).

DISCUSIÓN

En la actualidad se dispone de evidencia científica suficiente acerca de la utilidad de la VNI en el tratamiento de los pacientes con EPOC agudizada grave ingresados en UCI, ya que produce una mejoría clínica y en el intercambio gaseoso, reduce la incidencia de intubación endotraqueal y disminuye la morbimortalidad asociada a esta patología²⁰⁵⁻²⁰⁷.

Sin embargo, la indicación de esta modalidad terapéutica en pacientes menos graves, con acidosis leve o moderada, hospitalizados en una planta neumológica convencional está más discutida, debido a que los resultados de diferentes estudios no son uniformes.^{210-212, 226}

Bott et al²¹⁰, en un estudio multicéntrico prospectivo, controlado y aleatorizado llevado a cabo en el Reino Unido, compararon la VNI mediante máscara nasal con el tratamiento médico convencional en 60 pacientes con EPOC en insuficiencia respiratoria aguda ingresados en planta. Sus resultados objetivaron una corrección del pH y una mejoría de la presión de CO₂ en sangre arterial tras una hora de tratamiento, así como menor grado de disnea durante los tres primeros días en el grupo tratado con VNI, sin encontrar diferencias en el tiempo de hospitalización entre ambos grupos. En un análisis de “intención de tratamiento” no se encontraron diferencias en la mortalidad, pero tras excluir a aquellos pacientes que no la toleraron, la supervivencia fue significativamente mayor en el grupo tratado con VNI.

En un trabajo posterior, Barbé et al²¹¹ estudiaron a 24 pacientes con agudizaciones de EPOC asignándoles, de forma randomizada, VNI ó tratamiento médico. La VNI fue iniciada en el área de urgencias y se continuó después en planta de hospitalización. Los autores concluyeron que la VNI no aporta ningún beneficio adicional del derivado del tratamiento médico estándar, ya que no encontraron diferencias entre ambos grupos en la evolución gasométrica, parámetros fisiológicos, complicaciones ni estancia media hospitalaria. Ningún paciente precisó intubación orotraqueal ni falleció.

Bardi et al²²⁶ evaluaron, en otro estudio prospectivo controlado, la VNI vía nasal en 30 pacientes (15 recibieron tratamiento convencional y otros 15 VNI) con EPOC agudizada ingresados en una planta de respiratorio. No encontraron diferencias entre ambos grupos en lo referente a mortalidad intrahospitalaria, tasa de intubación endotraqueal y duración de hospitalización, aunque los resultados mostraron una

tendencia favorable en los pacientes que recibieron VNI. Los parámetros gasométricos (PaO_2 , PaCO_2 y HCO_3^-), comparados entre el ingreso y el alta, mejoraron en los dos grupos sin diferencias entre ellos en el momento del alta hospitalaria. El pH y algunos parámetros funcionales (FEV_1 , volumen tidal) mejoraron significativamente sólo en el grupo de pacientes ventilados. Durante un seguimiento de 12 meses, los pacientes de este grupo mostraron tasas de supervivencia superiores a los 3, 6 y 12 meses, y menor incidencia de reingresos hospitalarios durante el primer año, en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento convencional solo.

Recientemente, Plant et al han publicado un estudio multicéntrico (14 hospitales del Reino Unido) controlado y randomizado, que ensayó la VNI en 236 pacientes con agudización de EPOC comparándola con el tratamiento médico habitual.²¹² La VNI fue aplicada en plantas generales de respiratorio por personal de enfermería previamente entrenado. La incidencia de intubación (15% frente a 27%) y mortalidad (10% frente a 20%) fueron menores en el grupo tratado con VNI que en el grupo control. Los autores también objetivaron mejorías más rápidas en el pH, frecuencia respiratoria y grado de disnea en el grupo VNI. Sin embargo, en un análisis de subgrupos, los resultados en pacientes con pH menor de 7,30, que presentaron un mayor índice de fracasos terapéuticos y de mortalidad, fueron peores que los aportados por estudios realizados en UCI.

Los resultados de nuestro estudio muestran, de acuerdo con otros autores²¹², que en pacientes seleccionados con insuficiencia respiratoria aguda hipercápnica debida a descompensación de EPOC atendidos en una planta de neumología, la aplicación precoz de VNI produce una mejoría clínica y gasométrica más rápida, mejora la función muscular respiratoria y reduce el tiempo de hospitalización, en comparación con aquellos pacientes en condiciones clínicas similares que reciben tratamiento médico convencional exclusivamente.

Los características demográficas, antecedentes respiratorios (grado de tabaquismo, ingresos previos, ventilación mecánica previa) y causa de descompensación en los enfermos de nuestro estudio fueron similares, y desde el punto de vista funcional presentaban una obstrucción al flujo aéreo de grado severo, sin diferencias significativas entre grupos. Asimismo, la situación clínica y parámetros gasométricos al ingreso en

ambos grupos fue superponible. Aunque los pacientes del grupo VNI presentaban valores medios de PaCO₂ ligeramente superiores (73.5 ± 11 mmHg) y de pH inferiores (7.29 ± 0.05) que los del grupo control (PaCO₂ 68.3 ± 9 , pH 7.31 ± 0.05), la diferencia no alcanzó significación estadística. Por tanto, la distribución de pacientes fue homogénea, sin diferencias en las condiciones basales que pudieran haber justificado los resultados favorables observados en los pacientes tratados con VNI.

Atendiendo a los resultados del presente estudio, los pacientes, en el momento del ingreso, mostraban signos clínicos y valores de gasometría arterial compatibles con insuficiencia respiratoria hipercápnica y acidosis moderada. Estos datos no difieren de los reportados por otros autores que han demostrado la utilidad de la VNI en las agudizaciones de la EPOC. Así, por ejemplo, en el trabajo de Plant et al, los pacientes presentaban un nivel de acidosis similar al de nuestros pacientes, aunque los del grupo que recibió VNI tenían un pH ligeramente más alto (pH 7.32 en el grupo VNI y 7.31 en el grupo control)²¹². Los estudios realizados en UCI, sin embargo, han incluido generalmente a pacientes más graves, con valores de pH en sangre arterial en torno a 7.27-7.28²⁰⁵⁻²⁰⁷.

Por otra parte, los estudios que han mostrado poco o ningún beneficio de la VNI^{211,226} han evaluado a pacientes con agudizaciones de EPOC menos graves que aquellos incluidos en investigaciones con resultados favorables y, por ello, era poco probable que la VNI tuviera algún efecto positivo sobre la evolución.

En el estudio previamente señalado de Barbé et al²¹¹, no se produjeron intubaciones ni hubo mortalidad en ningún grupo, y la gasometría arterial mejoró de forma paralela en el grupo ventilado y en los controles. Sin embargo, el valor medio al ingreso de pH en sangre arterial en cada grupo era de 7.33. A estos niveles de acidosis no resultan sorprendentes los resultados obtenidos, ya que era de esperar una evolución favorable de los pacientes sólo con tratamiento médico habitual.²¹⁸

El trabajo de Bardí et al²²⁶ incluyó a pacientes con descompensación de EPOC pero, según definen los autores, sólo con insuficiencia respiratoria aguda de grado leve o moderado (pH mayor ó igual a 7.30). Al analizar los resultados, se observa que, por ejemplo, los valores medios de pH en sangre arterial al ingreso eran de 7.36 y 7.39 en el grupo que recibió VNI y en el grupo control respectivamente, incluso algunos pacientes

mostraban valores de 7.45 ó 7.46. En cuanto a las cifras de PaCO₂, la media al ingreso era de 59 mmHg en el grupo VNI y 52 mmHg en el grupo control; es destacable además la presencia de varios enfermos sin hipercapnia tanto el grupo VNI como en los controles, situación en la que no está claramente demostrado que la VNI sea útil. Estos datos indican por tanto que los pacientes sufrían agudizaciones leves, y que la mayoría no presentaba una insuficiencia respiratoria agudizada ni siquiera acidosis respiratoria. Ello sugiere que, de acuerdo con hallazgos de estudios previos²¹¹, la evolución de estos enfermos hubiera sido favorable sólo con tratamiento médico habitual y el añadir VNI aportaría escaso beneficio. Aunque, según refieren los autores, estos pacientes representan la gran mayoría de los ingresados por insuficiencia respiratoria agudizada en una planta de hospitalización, nuestra impresión es que tales enfermos, a tenor de su situación gasométrica, probablemente no necesitarían ser hospitalizados, pudiendo ser manejados incluso de forma ambulatoria.

En nuestra opinión, este trabajo presenta, además, otro aspecto discutible. Se trata de un estudio prospectivo y controlado, pero no randomizado. La asignación de pacientes a uno u otro grupo de tratamiento se hizo en base a la disponibilidad en ese momento de respiradores y de personal de enfermería experimentado en el manejo de éstos.²²⁶ Por tanto, la falta de randomización puede limitar y restar valor a los resultados.

Evolución clínica y gasométrica

En la mayoría de estudios, la VNI se ha asociado con una mejoría de los parámetros fisiológicos, generalmente más precoz que la conseguida con el tratamiento médico convencional.^{205-207,210,212} Nuestro trabajo ha mostrado también, en la misma línea que estudios previos, una mejoría de parámetros clínicos y de gases en sangre arterial más rápida en el grupo VNI que en el grupo control.

La frecuencia respiratoria descendió a partir de las 2 horas de tratamiento en el grupo VNI, con diferencias significativas respecto al grupo control. Estos resultados son similares a los obtenidos por otros autores y generalmente se han asociado con

resultados favorables de la VNI.^{193,227,228} Brochard et al objetivaron en los pacientes tratados con VNI una mejoría de la frecuencia respiratoria tras 1 hora de tratamiento.²⁰⁵ Asimismo, en el estudio de Kramer et al,²⁰⁶ la frecuencia respiratoria fue menor en el grupo VNI que en el grupo control después de una hora de inicio de VNI, sin que se detectaran diferencias entre grupos en momentos posteriores de la evolución. Celikel et al también encontraron valores de frecuencia respiratoria significativamente más reducidos a la hora y a las 6 horas en el grupo VNI en comparación con los controles.²⁰⁷ En el trabajo de Plant et al, la VNI produjo una mayor reducción de la frecuencia respiratoria durante las primeras 4 horas de tratamiento, comparada con el tratamiento médico.²¹²

Aunque en nuestro estudio, dado que la colaboración del paciente es fundamental para la aplicación de VNI, se incluyó a enfermos sólo con grados leves de encefalopatía, observamos que los pacientes del grupo VNI experimentaron una mejoría de su situación neurológica (grado de encefalopatía) tras las 2 primeras horas de tratamiento. Estos hallazgos también se muestran en el estudio de Brochard et al, en el que la VNI se asoció a una mejoría del grado de encefalopatía a partir de la primera hora de tratamiento.²⁰⁵ Debe tenerse en cuenta que los enfermos de este estudio, realizado en UCI, presentaban al ingreso una situación clínica más grave y peor estado neurológico (puntuación en escala de encefalopatía de 1.8 en grupo VNI y 1.6 en grupo control) que nuestros pacientes (1.2 en grupo VNI y 0.9 en grupo control). En otro trabajo, publicado por Confalonieri et al, casi la mitad de los pacientes presentaban deterioro neurológico moderado evaluado por la escala Apache II, pero fueron tratados con éxito con VNI.²²⁹

En el presente estudio no hemos encontrado diferencias significativas en la frecuencia cardíaca entre ambos grupos en las primeras 72 horas, aunque ésta descendió a las 6 horas de tratamiento con respecto al valor basal en el grupo tratado con VNI. Un resultado similar ha sido objetivado por Kramer et al, quienes en su trabajo observaron un descenso más rápido de frecuencia cardíaca (tras 1 hora de tratamiento) en el grupo de pacientes ventilados que en el grupo control. En momentos posteriores del estudio, aunque la frecuencia cardíaca del grupo VNI mostró una tendencia decreciente, no se apreciaron diferencias entre los dos grupos.²⁰⁶

Con respecto a la evolución desde el punto de vista gasométrico, la VNI en nuestro estudio produjo una respuesta favorable también más rápida que el tratamiento médico. La PaO₂ aumentó de forma significativa en el grupo VNI a las 2 horas, en tanto que en el grupo control esta mejoría fue significativa a partir de las 6 horas de tratamiento. En ningún momento observamos diferencias entre grupos en este parámetro, siguiendo ambos una evolución favorable.

En otros trabajos, en cambio, la aplicación de VNI ha conseguido niveles de PaO₂ más elevados al poco tiempo del inicio de esta terapéutica. Es destacable que en algunos estudios, realizados en UCI, la PaO₂ alcanzó valores muy altos (superiores a 80 mmHg) tras la primera hora de VNI.^{205,207} En ellos, se han utilizado respiradores convencionales habitualmente manejados en estas unidades, los cuales tienen capacidad de suministrar altos niveles de FiO₂. Sin embargo, la mayoría de los ventiladores de presión binivel, como el empleado en nuestro estudio, carecen de esta capacidad y el oxígeno debe ser añadido mediante una cánula adaptada a la mascarilla de ventilación o a través de una pieza en T insertada en la tubuladura del respirador. Debido a la mezcla de gases y a las fugas, con estos dispositivos es difícil alcanzar valores de FiO₂ del 45-50%, incluso usando flujos de oxígeno de 15 l/min.²³⁰ Es posible, por tanto, que los valores de PaO₂ obtenidos en nuestros pacientes tratados con VNI, en los que se suministraron flujos menores de oxígeno, pudieran estar justificados por este hecho. Curiosamente, un estudio en el que la VNI fue administrada con un respirador binivel y mascarilla nasal, ha mostrado cifras de PaO₂ cercanas a 100 mmHg una hora después del inicio de la VNI.²⁰⁶ En este caso, el oxígeno fue aportado a través de la mascarilla nasal y a un flujo suficiente para conseguir una SaO₂ mayor o igual del 90%. Según comentan los autores, fue imposible controlar la FiO₂ suministrada a causa del patrón respiratorio irregular de estos pacientes, por lo que no está claro si la mejoría en la oxigenación fue debida a FiO₂ elevadas o a la mejoría de las alteraciones de ventilación-perfusión, aunque se ha sugerido que la VNI no actúa sobre este último factor.²³¹

En nuestro trabajo, se constató una reducción significativa de la PaCO₂ en el grupo VNI a partir de las 2 primeras horas, con respecto a los valores medidos al ingreso. Desde las 6 primeras horas y a lo largo de todo el estudio, la PaCO₂ fue significativamente más baja en el grupo VNI que en los controles. Aunque la mayoría

de estudios han apuntado mejoras de la PaCO₂ con el uso de VNI, la evolución de este parámetro gasométrico ha sido, en general, más variable.^{205-207,210,212}

Bott et al observaron un descenso significativo de la PaCO₂ tras 1 hora de VNI con un respirador volumétrico.²¹⁰ En el trabajo de Plant et al, la PaCO₂ mejoró en ambos grupos de pacientes (VNI y control), sin diferencias entre ellos después de 4 horas de tratamiento, aunque hubo una tendencia a una mejoría más rápida de la PaCO₂ con VNI tras la primera hora. El hecho de que no se encontraran diferencias entre grupos ha sido atribuido a la no inclusión en el análisis de los pacientes que cumplieron criterios de intubación.²¹² También Kramer et al²⁰⁶ evidenciaron una reducción de la hipercapnia tanto en el grupo VNI como en los controles, sin diferencias entre ellos. Una vez más, estos autores han referido que, probablemente, la falta de diferencias se explicaría por la exclusión del análisis de los datos gasométricos de pacientes que precisaron intubación, la mayoría pertenecientes al grupo control. Es posible también que los parámetros ventilatorios utilizados en el estudio hayan influido en estos resultados. Las presiones inspiratorias medias empleadas han sido sensiblemente más bajas (8.8 cm de H₂O después de 1 hora y 11.3 cm de H₂O a las 24 horas) que las aplicadas en el nuestro (15.7 cm de H₂O) y otros estudios con mejoría más rápida de la hipercapnia.²¹²

Por otra parte, los estudios publicados por Celikel y Brochard han reflejado descensos en la PaCO₂ más tardíos, el primero de ellos sólo al momento de la retirada del soporte ventilatorio²⁰⁷ y el segundo a las 12 horas de inicio de la VNI en el grupo tratado con éxito con VNI.²⁰⁵ En este último estudio, se emplearon inicialmente niveles de presión de soporte de 20 cm de H₂O. Sin embargo, el nivel de presión positiva espiratoria que se fijó durante la VNI fue de 0 cm de H₂O. Se ha sugerido que la falta de aplicación de pequeños niveles de PEEP externa, los cuales se ha demostrado contrarrestan la PEEP intrínseca presente en muchos individuos con EPOC y contribuyen de esta forma a disminuir el trabajo respiratorio del paciente, podría haber influido en una disminución más lenta de los valores de PaCO₂.

De forma similar a los cambios evolutivos observados en la PaCO₂, los valores de pH en sangre arterial también mejoraron a las 2 horas de inicio de la VNI y se objetivaron diferencias significativas con respecto al grupo control a partir de las 6 horas de ventilación. Estos datos siguen la línea de los aportados por la mayoría de

trabajos, los cuales han mostrado una corrección rápida (en las primeras horas) del grado de acidosis.^{205,207,210,212}

Parece demostrado que un precoz incremento, en 1 a 2 horas, del pH en sangre arterial, junto con una reducción de la PaCO₂ predicen el buen resultado de la VNI.^{193,202,227,232} Ambrosino et al analizaron de forma retrospectiva 57 episodios de insuficiencia respiratoria aguda en 47 pacientes con EPOC tratados con VNI. El éxito de esta terapéutica se asoció con menores niveles de acidosis e hipercapnia tras 1 ó 2 horas de aplicación de VNI.²⁰² En un estudio prospectivo que evaluó la VNI nasal en pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria hipercápnica, Soo Hoo et al también observaron que los pacientes tratados con éxito presentaron una corrección más rápida del pH, así como reducción de la PaCO₂ y de la frecuencia respiratoria.²²⁷

Efectos de la VNI sobre la incidencia de intubación endotraqueal y mortalidad

Diversos estudios controlados randomizados han demostrado que la VNI reduce la necesidad de intubación endotraqueal^{205-207,212} y en algunos casos también la mortalidad intrahospitalaria.^{205,212} Estos resultados han sido más evidentes en los trabajos desarrollados en unidades de cuidados intensivos. Brochard et al mostraron una incidencia de intubación del 26% en el grupo de pacientes tratados con VNI, en comparación con un 74% en el grupo control.²⁰⁵ Mejores resultados han sido conseguidos por Kramer et al²⁰⁶ en el subgrupo de pacientes EPOC, con un 9% de intubaciones en el grupo VNI y un 67% en los controles. Martin et al, en un estudio prospectivo randomizado que incluyó a 61 pacientes (23 con EPOC) con insuficiencia respiratoria aguda, también han comunicado una reducción significativa en la tasa de intubación (6.4% en VNI y 21.3% en controles).²³³ En discordancia con estos trabajos, Celikel et al no encontraron diferencias en el porcentaje de intubación ni en la mortalidad.²⁰⁷

Los estudios llevados a cabo en planta han ofrecido por otra parte resultados más variables en este aspecto. En el trabajo de Barbé et al²¹¹ no se produjeron intubaciones

en ningún grupo de pacientes y en el de Bardi et al²²⁶ la mayoría de pacientes en ambos grupos se recuperó sin necesidad de intubación. Como se ha comentado con anterioridad estos resultados no son extraños porque, dado el modesto nivel inicial de acidosis de los enfermos, cabía esperar que la mayoría mejorara con tratamiento médico habitual. En el estudio de Plant et al, sin embargo, el uso de NVI redujo significativamente la necesidad de intubación definida como fracaso de tratamiento (27% en grupo control y 15% en grupo VNI).²¹²

En nuestro estudio, los pacientes del grupo VNI en los que fracasó el tratamiento fueron intubados. En los del grupo control se ensayó inicialmente la VNI y, en caso de deterioro, se procedió a intubación y ventilación mecánica convencional. Esta estrategia terapéutica también ha sido considerada en la metodología de otros estudios.²⁰⁷ Un paciente (5%) del grupo VNI presentó evolución desfavorable y requirió intubación endotraqueal. En el grupo control 3 pacientes (14%) sufrieron deterioro clínico y gasométrico importante a pesar de tratamiento médico. De ellos, 2 presentaron una respuesta favorable a la VNI y otro tuvo que ser intubado e ingresado en UCI. Estos resultados difieren de los conseguidos por Plant et al, cuyo estudio se realizó también en planta e incluyó a pacientes con un nivel de gravedad similar al de los nuestros.²¹² Sin embargo, en dicho trabajo se aplicaron unos criterios de necesidad de intubación bien definidos, mientras que en nuestro caso la consideración de fracaso terapéutico y por tanto de necesidad de soporte ventilatorio fue valorada por el médico responsable del paciente en cada caso, no implicado por otra parte directamente en el estudio. Además, el número de enfermos incluidos en nuestro estudio, muy inferior al de Plant et al,²¹² también puede haber justificado nuestros mejores resultados.

El índice de fracasos terapéuticos obtenidos en nuestra serie es bajo, sobre todo en los pacientes que recibieron sólo tratamiento médico, si se compara con los estudios realizados en UCI,^{205,206} en los que un 73-74% de pacientes tratados de forma convencional necesitaron ser intubados, pero sensiblemente mayor que el reportado por Barbé et al.²¹¹ Estos resultados probablemente reflejan diferencias en la gravedad de la agudización, ya que los pacientes incluidos en trabajos de UCI presentaban mayor grado de acidosis (pH medio 7.28) que nuestros pacientes (pH medio 7.31) o los del estudio de Barbé et al. Además, es posible que el tratamiento recibido por el paciente antes de su

inclusión sea diferente en los distintos estudios. El fracaso del tratamiento médico es menos probable en los pacientes incluidos poco después de iniciado el tratamiento farmacológico (trabajos realizados en planta o en urgencias), que en aquellos ingresados en UCI, los cuales no habrán mejorado a pesar de tratamiento médico agresivo. Por tanto no resulta extraño que nuestro porcentaje de fracasos de tratamiento en pacientes incluidos al ingresar en planta haya sido menor que los observados en estudios de UCI. Otra posible explicación que se ha propuesto es que los trabajos realizados en UCI han empleado flujos elevados de oxígeno, lo cual frecuentemente conlleva un aumento de la PaCO₂ debido a alteraciones de la relación ventilación-perfusión y disminución del estímulo hipóxico ventilatorio.⁴⁹ Esto podría haber precipitado un mayor número de intubaciones en los pacientes que recibieron tratamiento médico convencional.²³⁴

En el único paciente de nuestro grupo VNI en el que fracasó el tratamiento, la intubación se produjo a las 72 horas de inicio de la VNI. En otros estudios, los pacientes sin respuesta favorable a la VNI fueron intubados la mayoría en las primeras 12 ó 24 horas.^{205,212} Sin embargo, está descrito que el fracaso de la VNI puede ocurrir de forma más tardía, tras un período inicial de evolución favorable, hasta en un 20% de los casos, y esto se asocia a un peor pronóstico. Moretti et al²³⁵ estudiaron a 137 pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria aguda, tratados inicialmente con éxito con VNI. El 23% sufrió un deterioro clínico tras 48 horas de VNI. A partir de aquí, un grupo continuó con VNI y otro fue conectado a ventilación mecánica invasiva. Los pacientes del primer grupo evolucionaron peor, con una mortalidad del 92% comparada con un 53% en los pacientes intubados. Usando un análisis de regresión logística, el fracaso de la VNI a partir de las 48 horas se correlacionó con niveles bajos de pH y presencia de complicaciones asociadas en el momento del ingreso.²³⁵

En los 3 pacientes del grupo control que empeoraron a pesar de tratamiento médico, se inició VNI. Dos de ellos (66.6%) mostraron evolución favorable y uno (33.3%) tuvo que ser intubado. Por tanto, la aplicación precoz de VNI, tras la randomización inicial, obtuvo un éxito del 95%, mientras que cuando la VNI fue instaurada más tardíamente, tras el fracaso del tratamiento médico, el porcentaje de resultados favorables descendió al 66.6%. Unos resultados parecidos también han sido documentados por Celikel et al²⁰⁷, y sugieren que la VNI tiene mayores posibilidades de éxito si se inicia en una fase

precoz de la insuficiencia respiratoria aguda. Los peores resultados conseguidos con una aplicación más tardía pueden ser debidos a un efecto de selección de pacientes más graves. En cualquier caso, pensamos que el número de pacientes es muy reducido como para extraer conclusiones válidas a este respecto.

La VNI ha demostrado en algunos estudios una reducción de la mortalidad intrahospitalaria en pacientes ingresados por insuficiencia respiratoria aguda hipercápnica debida a exacerbaciones de EPOC.^{205,210,212} Resulta llamativo el hecho de que en nuestro estudio hayamos conseguido una mortalidad nula, si tenemos en cuenta que los datos disponibles indican que en esta situación clínica la mortalidad oscila entre un 6% y un 34%.²¹⁸ Las tasas de mortalidad han sido notablemente superiores en trabajos llevados a cabo en UCI, debido fundamentalmente a un mayor número de pacientes intubados y de complicaciones secundarias a la intubación y ventilación mecánica. En este sentido, Brochard et al evidenciaron en su estudio que el porcentaje de pacientes que fallecieron en el hospital fue significativamente más elevado en el grupo control. Sin embargo, las diferencias desaparecieron tras ajustar la tasa de mortalidad por índice de intubación. Esto sugiere que los beneficios observados con la VNI se derivaron de un menor número de pacientes que requirieron intubación.²⁰⁵

Algunos estudios realizados en planta no han mostrado ninguna mortalidad, y ello se ha atribuido a que han incluido a pacientes con agudizaciones de EPOC más leves.²¹¹

Sólo 2 pacientes de nuestro estudio (1 en el grupo VNI y 1 en el grupo control) fueron intubados y conectados a ventilación mecánica, lo cual puede explicar el que no encontráramos ninguna mortalidad. Además en ninguno de nuestros enfermos se produjeron otras complicaciones médicas graves no directamente relacionadas con la propia insuficiencia respiratoria ni con la intubación o ventilación invasiva, como ha sido indicado en otros trabajos,²¹² que podrían haber sido causa de mortalidad.

VNI y estancia hospitalaria.

Diversos trabajos han mostrado que la VNI en las agudizaciones de la EPOC puede acortar la estancia en UCI^{192,200,205,207} y en el hospital,^{205,207} en comparación con el tratamiento médico estándar o la ventilación mecánica invasiva. Un metaanálisis reciente señala que la VNI aplicada en UCI reduce la estancia media hospitalaria, pero que no existen pruebas suficientes de que ésta disminuya cuando se aplica en planta.²³⁶ En ningún estudio, por el contrario, la VNI se ha asociado con un mayor tiempo de hospitalización. Aunque no ha sido el objetivo principal de estos estudios, el hallazgo de una reducción en la estancia hospitalaria, particularmente en UCI, supone un ahorro de recursos y por tanto indica que la VNI es una medida coste-efectiva.²³⁷

Como han indicado algunos autores, la ausencia de sedación que permite la VNI, el menor número de complicaciones asociadas a la intubación y ventilación invasiva y la reducción del tiempo de desconexión de la ventilación mecánica en los pacientes tratados con VNI, probablemente contribuyen a la menor estancia hospitalaria.²⁰⁵ Otros factores, como son la presencia de comorbilidad o la necesidad de rehabilitación, pueden determinar también de manera importante la duración de la hospitalización.²⁰⁶

En nuestro trabajo, de acuerdo con los hallazgos de estudios previos, los pacientes tratados con VNI permanecieron en el hospital durante menos tiempo que los que recibieron sólo tratamiento médico. Teniendo en cuenta el escaso porcentaje de intubación y la ausencia de complicaciones relevantes en nuestros pacientes, pensamos que esta reducción en la estancia hospitalaria se debió, probablemente, a una mejoría clínica y gasométrica más precoz con la VNI. Aunque en este sentido, al no haber definido previamente unos criterios de alta hospitalaria, pudiera existir un sesgo en los resultados a favor del grupo VNI, pensamos que esto es poco probable, teniendo en cuenta que el médico responsable de cada paciente no estuvo involucrado en el desarrollo del estudio y que la situación gasométrica al alta fue similar en ambos grupos.

Selección de pacientes

Puede resultar llamativo que durante un período de estudio de casi 3 años sólo 41 enfermos fueran aleatorizados para recibir VNI o tratamiento médico, lo cual supone sólo una pequeña parte de todos los enfermos que ingresan en planta por agudización de su EPOC en este tiempo. Esta cifra no sorprende si se compara con las aportadas por otros autores. En el estudio multicéntrico publicado por Brochard y cols., en el que participaron cinco hospitales de Europa, de 275 pacientes ingresados en dichos hospitales con agudización de insuficiencia respiratoria crónica durante el período de desarrollo del estudio (aproximadamente un año), sólo 85 (31%) fueron incluidos.²⁰⁵ El trabajo de Plant et al, con un período de reclutamiento de poco menos de 2 años y en el que participaron 14 hospitales, incluyó a 236 pacientes, lo cual significa un promedio aproximado de 9 pacientes por hospital y año.²¹² Asimismo, una encuesta en hospitales del Reino Unido mostró que el 68% de los centros que utilizaban VNI sólo trataban a menos de 20 pacientes por año.²³⁸ Estos datos se justifican, en gran parte, por los estrictos criterios de selección empleados en los diferentes estudios a la hora de reclutar a los pacientes.

Diversos estudios han apuntado que es poco probable que la VNI tenga éxito en pacientes muy graves,^{202,205,228} y todos los trabajos publicados hasta la fecha han excluido a enfermos que requieren intubación endotraqueal inmediata. En base a los datos ofrecidos por la literatura, actualmente se acepta que la VNI está contraindicada en pacientes con parada respiratoria, encefalopatía severa, hemorragia digestiva, inestabilidad hemodinámica o arritmia cardíaca inestable.²³⁹ En estos casos la VNI puede ser perjudicial porque retrasaría la intubación y ventilación mecánica invasiva. Dado que la colaboración del paciente es esencial y estudios previos han indicado el fracaso de la VNI en pacientes con mayor deterioro neurológico,²⁰² estos enfermos también fueron excluidos de nuestro estudio, según una escala de valoración tomada de Brochard et al.²⁰⁵ Otras contraindicaciones para la VNI comprenden traumatismo o deformidad facial, secreciones respiratorias abundantes, alto riesgo de aspiración y falta de colaboración del paciente. En parte, todas estas contraindicaciones de la VNI han sido determinadas por el hecho de que han sido criterios de exclusión en la mayoría de

los trabajos, por lo que algunos autores consideran más correcto afirmar que la VNI, más que contraindicada, no está probada en dichas circunstancias.²⁴⁰ En cualquier caso, todas estas situaciones clínicas fueron consideradas causas de exclusión en nuestro estudio.

Además, se excluyó a pacientes con otros procesos como tromboembolismo pulmonar o neumonía, los cuales requieren un tratamiento específico y pueden modificar de alguna manera la evolución del paciente agudizado. En un estudio previo, la neumonía se asoció con un mal resultado en pacientes tratados con VNI e incluso ha llegado a ser considerada como una contraindicación para la VNI.²⁰² Sin embargo, un ensayo randomizado más reciente ha objetivado una reducción en la intubación, estancia en UCI y mortalidad en un subgrupo de pacientes con EPOC y neumonía.²⁴¹

Por otra parte, es conocido que en un porcentaje no despreciable de pacientes con EPOC, sobre todo aquellos más obesos e hipercápnicos, puede coexistir un síndrome de apneas obstructivas durante el sueño, lo que se ha denominado síndrome de overlap,²⁴² el cual en situaciones agudas puede empeorar la hipoventilación. El tratamiento de estos casos comprende, junto con otras medidas, la aplicación nocturna de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) y, en casos con insuficiencia respiratoria aguda, puede ser útil el soporte ventilatorio con presión binivel.²⁴³ Por tanto, el tratamiento con VNI podría favorecer, al menos durante su aplicación en las horas de sueño, a estos pacientes e influir, pensamos que de forma favorable, en los resultados del grupo de estudio que recibió VNI. Por este motivo, también fueron excluidos todos los pacientes con diagnóstico conocido de síndrome de apneas durante el sueño y aquellos con sospecha clínica del mismo.

Otros criterios exigidos para la inclusión de pacientes en el estudio han comprendido signos clínicos de distress respiratorio, así como datos gasométricos de insuficiencia respiratoria hipercápnica con acidosis. Aunque no existen todavía unos criterios universales de indicación ni está completamente definido el perfil del paciente que más se beneficiaría del tratamiento con VNI, los datos disponibles apuntan que la VNI suele ser efectiva en pacientes graves con agudizaciones hipercápnicas de su EPOC. Por el contrario, los escasos estudios en los que la VNI que no han reportado resultados positivos han evaluado a pacientes con presiones arteriales de CO₂ más bajas

y menor grado de acidosis. Además, teóricamente desde el punto de vista fisiopatológico, los pacientes con hipercapnia y por tanto hipoventilación alveolar serían los más beneficiados del soporte ventilatorio. Este criterio de selección también puede haber contribuido al escaso número de enfermos reclutados en relación con el período de estudio.

Ha de destacarse que en nuestro estudio se incluyó a pacientes que permanecían acidóticos y con signos clínicos de insuficiencia respiratoria a su llegada a planta, tras recibir tratamiento en urgencias. Es frecuente que el paciente con EPOC que acude al hospital por una agudización permanezca en el área de urgencias durante varias horas, incluso a veces 24 ó más horas, donde ya se inicia el tratamiento farmacológico habitual y oxigenoterapia. Cuando el paciente llega a planta suele haber mejorado desde el punto de vista clínico y también su gasometría arterial, al menos el pH. En un estudio realizado en el Reino Unido sobre 983 pacientes con agudización de EPOC ingresados a través de urgencias a lo largo de un año, se observó que el 20% presentaban acidosis a su llegada y, de ellos, el 20% habían corregido el pH al llegar a la planta de hospitalización.²⁴⁴

Teniendo en cuenta todas estas observaciones, es importante resaltar que los hallazgos del presente estudio son aplicables a pacientes seleccionados, los cuales representan sólo una parte de todos los que ingresan habitualmente en una planta de hospitalización por agudización de su EPOC.

Modo ventilatorio

La VNI por presión negativa externa produce cambios fisiológicos y clínicos positivos en la EPOC descompensada^{245,246}, pero no existen datos para comparar su efectividad con la ventilación a través de máscara, además de que su incomodidad y elevado coste limitan su difusión. Por ello, la VNI en las agudizaciones de la EPOC suele realizarse con presión positiva en la vía aérea.

La VNI con presión positiva puede ser aplicada mediante ventiladores limitados por volumen (volumétricos) o ventiladores limitados por presión. Los ventiladores volumétricos insuflan en cada respiración un volumen preseleccionado y la presión de insuflación puede variar. Generalmente funcionan en modo asistido-controlado, en el cual las respiraciones son iniciadas por el propio paciente o impuestas por el respirador, dependiendo de la presencia y magnitud de esfuerzos inspiratorios.²⁴⁷

Los ventiladores limitados por presión disponen de preselección de la presión de insuflación y ciclan entre presiones inspiratorias y espiratorias predeterminadas. Pueden funcionar en modo controlado, asistido-controlado o proporcionar ventilación con presión de soporte. En este modo ventilatorio el ventilador es disparado por la propia inspiración del paciente y cicla a espiración o bien cuando detecta una caída en el flujo inspiratorio por debajo de un determinado valor, o bien cuando transcurre un tiempo prefijado.²⁴⁷ La ventilación con presión de soporte se diferencia de otras modalidades ventilatorias en la capacidad para variar el tiempo inspiratorio respiración a respiración, permitiendo así un equilibrio con el patrón respiratorio del paciente.²⁴⁸ Este modo ventilatorio favorece la sincronización entre paciente y ventilador, reduce el trabajo diafragmático y mejora la comodidad del paciente.¹⁴⁷ Sin embargo, la presencia de fugas puede hacer que se prolongue el flujo inspiratorio a pesar de los esfuerzos espiratorios del paciente, dando lugar a una asincronía paciente-ventilador.^{249,250} Esto puede corregirse utilizando un modo ciclado por tiempo.

La modalidad ventilatoria y el tipo de respirador utilizado no parecen influir en el resultado de los diferentes estudios que han evaluado la eficacia de la VNI en las exacerbaciones de la EPOC. Así, muchos han utilizado sistemas limitados por presión^{205-207,212} y otros, ventiladores volumétricos²¹⁰ con resultados similares. La ventilación asistida-controlada, ventilación con soporte de presión y ventilación asistida proporcional han producido mejorías en la ventilación-minuto, frecuencia respiratoria y en los gases arteriales, reduciendo la sobrecarga de los músculos respiratorios.^{214,251} Las modalidades presión-control y volumen-control parecen ser superiores a la ventilación con presión de soporte en la reducción de la sobrecarga inspiratoria.²⁵² Sin embargo, un aspecto a tener en cuenta es que los pacientes con EPOC en situación de insuficiencia respiratoria aguda suelen mostrar un patrón respiratorio irregular y, en general, la

presión positiva intermitente no es bien tolerada por el enfermo. Los sistemas de ventilación con soporte de presión suelen ser mejor tolerados ya que es el propio paciente el que inicia cada inspiración y mantiene el control sobre la frecuencia respiratoria, flujo y tiempo inspiratorio, facilitando así su adaptación a la VNI.

Se han publicado pocos estudios que comparen las diferencias entre distintos modos de VNI en términos de respuesta fisiológica. En pacientes con agudizaciones hipercápnicas de EPOC, dos estudios no han encontrado diferencias en los resultados clínicos ni en la evolución gasométrica entre pacientes ventilados con presión positiva intermitente en modo asistido-controlado o con presión de soporte.^{199,253} Ambos modos ventilatorios mejoraron el patrón respiratorio y produjeron reposo de la musculatura respiratoria. La ventilación asistida-controlada se asoció a una menor sobrecarga inspiratoria, pero a costa de una mayor incomodidad del paciente y pérdida del control de la respiración, y menor capacidad para compensar las fugas por mascarilla que la ventilación con presión de soporte.²⁵²

Tipo de respirador

La VNI mediante presión de soporte puede aplicarse con respiradores convencionales, pero en los últimos años se están empleando cada vez con más frecuencia equipos portátiles, comercializados inicialmente para el aporte de presión positiva continua en la vía aérea en el síndrome de apneas durante el sueño, los cuales se han mostrado también útiles para proporcionar ventilación con presión positiva en la insuficiencia respiratoria tanto aguda como crónica. Entre estos se encuentran los dispositivos de presión binivel en la vía aérea, aparatos más pequeños y ligeros, de fácil transporte, menor coste y similar eficacia que los respiradores utilizados en unidades de cuidados intensivos.^{167,254} Las recomendaciones actuales indican que la elección de uno u otro tipo de respirador debe basarse en la experiencia personal, la condición clínica del paciente y, muy importante, el sitio de aplicación de la VNI.²⁴⁷

Para ventilar a los pacientes de nuestro estudio, llevado a cabo en una unidad de hospitalización convencional, decidimos emplear un sistema de presión binivel

(BiPAP[®], Respironics Inc.), un respirador fácilmente manejable, y según la experiencia disponible, mejor tolerado por el paciente que otros dispositivos.¹⁵² Los resultados de trabajos previos han demostrado su utilidad para la aplicación de VNI en pacientes con agudizaciones de EPOC.^{195,206,229} En nuestra unidad se dispone de una amplia experiencia en el manejo de este dispositivo al ser utilizado habitualmente en el tratamiento de pacientes con síndrome de apnea del sueño, programas de ventilación no invasiva domiciliaria y, más recientemente, para la dispensación de VNI en enfermos agudos. Tanto el equipo médico como el personal de enfermería de planta están adecuadamente familiarizados con su uso.

El mecanismo básico de funcionamiento de estos respiradores binivel consiste en que pueden ciclar entre una presión inspiratoria elevada y una presión espiratoria menor en función del flujo respiratorio del paciente. La presión inspiratoria (IPAP), suministrada a un nivel constante durante el esfuerzo inspiratorio espontáneo del paciente, actúa como presión de soporte, permitiendo al enfermo mantener el control del tiempo inspiratorio y determinar el flujo y volumen corriente. El sistema BiPAP incorpora además un trigger flujo-dependiente altamente sensible (40 ml/seg). La presión espiratoria (EPAP) es equivalente a la PEEP externa de los respiradores convencionales y contribuye a eliminar el aire espirado a través de la válvula espiratoria reduciendo el rebreathing, favorece el reclutamiento de alveolos, y mantiene abierta la vía aérea superior.^{229,255}

El ventilador puede funcionar en diversos modos: espontáneo (S), ciclado por tiempo (T) o intermedio entre los anteriores (S/T). En el modo S, el aporte de presión inspiratoria es determinado por el propio paciente de acuerdo a su frecuencia respiratoria. En el modo T la ventilación es completamente ciclada por el respirador a una frecuencia prefijada. En el modo S/T el respirador suministra presión de soporte, a una frecuencia programada, sólo si la frecuencia respiratoria del paciente es menor que la prefijada, de forma equivalente a la ventilación asistida-controlada convencional.²²⁹ En el presente estudio utilizamos el modo S/T con objeto de asegurar una frecuencia respiratoria mínima en caso de posibles apneas y conseguir un ciclado adecuado del respirador en presencia de eventuales fugas.

Una de las ventajas de los sistemas binivel, en comparación con los ventiladores volumétricos, consiste en que pueden variar el flujo y la presión inspiratoria para compensar las fugas.²⁵⁶ Como inconveniente presentan, además de la ausencia de alarmas, la posibilidad de provocar *rebreathing* de CO₂ debido a que disponen de tubuladura única inspiratoria y espiratoria.²⁵⁷ Este problema puede evitarse con el uso de una válvula espiratoria o bien aumentando el nivel de presión positiva espiratoria para conseguir un flujo espiratorio adecuado.^{257,258}

Se ha señalado que la principal limitación para el uso de estos respiradores en la insuficiencia respiratoria aguda es que la mayoría no permiten una monitorización directa de la presión, volumen y flujo. La evaluación de la asincronía paciente-respirador es por tanto muy difícil sin la visualización de las curvas de presión y volumen.²⁵⁹ Este aspecto es especialmente importante durante las primeras fases de la VNI cuando es importante valorar la interacción paciente-ventilador, mecánica respiratoria y volumen tidal espirado.²⁴⁹ A pesar de estas limitaciones, diversos autores han utilizado estos dispositivos para dispensar VNI a pacientes con insuficiencia respiratoria aguda, tanto en unidades de cuidados intensivos²⁰⁶ como fuera de ellas,²¹² con buenos resultados.

Interfase paciente-respirador. Máscaras.

La VNI se aplica generalmente a través de mascarillas nasales o faciales, sujetas al paciente con firmeza mediante correas o arneses. Las mascarillas nasales se han empleado habitualmente en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica, en tanto que las faciales se han usado sobre todo en pacientes con fracaso respiratorio agudo.²⁵⁶ Las mascarillas nasales son generalmente más cómodas, permiten al paciente el habla, la ingesta y la expectoración, producen menor espacio muerto y menor *rebreathing* que las faciales. Sin embargo, las mascarillas oronasales proporcionan mayores presiones de ventilación con menos fugas, requieren menos colaboración por parte del paciente y permiten la respiración por la boca.^{247,260}

En el presente estudio hemos empleado mascarilla nasal en 15 pacientes, y mascarilla facial en 8. De cualquier forma, no está demostrado que el tipo de mascarilla sea un factor determinante en el éxito o fracaso de la VNI.²⁶⁰ La eficacia de los distintos tipos ha sido similar cuando se analizan los trabajos que han ensayado la VNI en la insuficiencia respiratoria aguda. Sin embargo, se han publicado pocos estudios controlados que específicamente hayan comparado diferentes mascarillas. Un estudio controlado que ha incluido a 26 pacientes con insuficiencia respiratoria crónica secundaria a EPOC y enfermedades restrictivas ha comparado las mascarillas nasales con las oronasales. La mascarilla nasal fue más cómoda y mejor tolerada que la oronasal, pero fue menos efectiva en la reducción de la PaCO₂, probablemente debido a mayor presencia de fugas.²⁶¹ Este hecho apoya la opinión generalizada de que en situaciones agudas las mascarillas oronasales son preferibles a las nasales, ya que los pacientes en insuficiencia respiratoria aguda suelen respirar por la boca, lo cual aumenta la posibilidad de fugas y reduce la eficacia de la mascarilla nasal. En un reciente estudio randomizado 70 pacientes con insuficiencia respiratoria aguda recibieron VNI con mascarilla nasal u oronasal. Ambas produjeron mejorías en signos clínicos, intercambio gaseoso, y resultados similares en cuanto a reducción de intubación, pero la mascarilla nasal fue inicialmente peor tolerada, principalmente a causa de excesivas fugas por la boca.²⁶²

En definitiva, actualmente no existe evidencia que apoye el uso de una u otra mascarilla en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda. La experiencia clínica sugiere que las máscaras faciales mejoran la eficacia de la VNI al minimizar las fugas y son más apropiadas en el contexto del paciente agudo.²⁴⁷ Algunos expertos recomiendan comenzar con una máscara oronasal y cambiar a una nasal si se prevee un uso más prolongado de la VNI.²³⁰

Duración de la VNI. Parámetros ventilatorios.

Los pacientes de nuestro estudio recibieron VNI durante una media de 4,85 días, una cifra que no difiere de la observada en otros trabajos, en los cuales la duración del soporte ventilatorio ha oscilado entre 3 y 9 días.^{205,206,210,212,226} Actualmente se desconoce cuál debe ser la duración óptima para garantizar el éxito de la VNI, aunque parece que las primeras 24 horas de tratamiento son cruciales para la mejoría de la acidosis. Aunque el esquema de ventilación aplicado en los diferentes estudios ha sido muy variable, la mayoría han utilizado la VNI durante el mayor tiempo posible en las primeras 24 horas, reduciendo posteriormente los períodos de soporte ventilatorio una vez objetivada la mejoría del enfermo. Algunos autores recomiendan, tras conseguir la estabilización inicial, continuar con VNI durante la noche a lo largo de aproximadamente 7 días o hasta comprobar la mejoría del paciente,²⁰⁹ un esquema muy similar al seguido en el presente estudio.

Los valores medios de presión inspiratoria utilizados en nuestro estudio (16 cm de H₂O) han sido similares a los empleados por Celikel et al, quienes aplicaron una presión de soporte media de 15.4 cm de H₂O.²⁰⁷ Se ha señalado que los sistemas binivel tienen una capacidad limitada para generar presiones inspiratorias elevadas, pero los niveles de presión que empleamos fueron suficientes para obtener una respuesta favorable a la VNI. Por otra parte, Kramer et al,²⁰⁶ usando un respirador binivel similar al de nuestro estudio, alcanzaron unos niveles de presión inspiratoria de sólo 8.8 cm de H₂O en la primera hora y 11.3 cm de H₂O a las 24 horas; a pesar de estas cifras relativamente reducidas los resultados de la VNI fueron favorables. En otros casos, sin embargo, la utilización de presiones inspiratorias bajas con estos mismos respiradores (en torno a 10 cm de H₂O) se ha asociado a fracaso de la VNI.²⁶³

En algunos estudios, la presión inspiratoria se ha ajustado comenzando por valores relativamente bajos (8-10 cm de H₂O) y aumentándolos gradualmente según la tolerancia del enfermo y la existencia de fugas.^{206,207,212,226} Otros han utilizado inicialmente presiones elevadas (15-20 cm de H₂O) para disminuirlas luego en caso de intolerancia o fugas.^{204,205} Normalmente se aconseja evitar presiones inspiratorias mayores de 20 cm de H₂O con objeto de minimizar efectos adversos como insuflación

gástrica o dolor sinusal, y fugas orales. En nuestro estudio, de acuerdo con la mayoría de los autores, optamos por empezar con niveles bajos para evitar la intolerancia producida por excesiva presión. El objetivo era intentar el reposo de los músculos respiratorios y aliviar la disnea, evitando la incomodidad del paciente. La presión inspiratoria se optimizó con ajustes continuos a la cabecera del paciente durante las primeras horas de VNI.

La presión espiratoria utilizada en los diferentes estudios ha oscilado entre 0 y 5 cm de H₂O.^{205-207,212} En nuestro caso el nivel de EPAP se fijó en 4 cm de H₂O, valor que se mantuvo constante a lo largo de todo el estudio, con una doble finalidad. Por un lado tratamos de asegurar un flujo espiratorio adecuado que evitara el rebreathing de CO₂ descrito con estos dispositivos.²⁵⁷ Por otro, intentamos contrarrestar la presión positiva intrínseca al final de la espiración que probablemente presentaban nuestros pacientes con la finalidad de reducir el trabajo respiratorio, como ha sido demostrado en otros estudios.²¹⁴ La evolución favorable observada, con una reducción de la frecuencia respiratoria y PaCO₂ desde las primeras horas, indican que probablemente los niveles de EPAP prefijados fueron adecuados para conseguir ambos objetivos.

Complicaciones de la VNI

Los efectos adversos descritos más frecuentes son debidos a la mascarilla y a la presión del flujo aéreo del respirador e incluyen dolor, eritema y ulceración del puente nasal.^{256,264} Estas complicaciones pueden reducirse o evitarse con un ajuste adecuado de la mascarilla, evitando una excesiva tensión de los arneses o usando piezas protectoras a nivel de la frente.²⁵⁶

Los complicaciones de la VNI en nuestra serie han sido leves y similares a las descritas en la literatura.^{166,264} La más frecuente fue la ulceración cutánea nasal, producida en un 20% de casos, un porcentaje similar al referido en otros trabajos.^{199,206} La distensión abdominal no es rara y, aunque se ha asociado más frecuentemente con el uso de mascarillas faciales, también se ha observado con las nasales.¹⁹⁷ En nuestros

pacientes fue bien tolerada, pero en algunos casos se ha considerado necesaria la colocación de sonda nasogástrica.²⁰⁷

Dos pacientes de nuestro estudio presentaron intolerancia a la mascarilla, obligando a la retirada de la VNI en las primeras 24 horas. Este hecho, documentado también por otros autores,²⁰⁶ se ha relacionado con el fracaso de la VNI,²⁵⁶ aunque la evolución posterior de estos enfermos fue satisfactoria probablemente por una respuesta inicial favorable.

Otras complicaciones menos comunes incluyen claustrofobia, congestión nasal, otalgia, sequedad mucosa nasal, e irritación ocular. La VNI raramente produce complicaciones graves, descritas en menos del 5% de casos, tales como hipotensión, aspiración y neumotórax.^{204,256} Ninguna de ellas ocurrió en nuestros enfermos.

Sitio de aplicación de la VNI

En el presente estudio, la VNI fue administrada a pacientes con EPOC y agudización de insuficiencia respiratoria ingresados en una sala de hospitalización neumológica convencional.

Aunque la mayoría de los estudios que han abordado este tema se han realizado en unidades de cuidados intensivos, la VNI, a diferencia de la ventilación mecánica invasiva, ofrece la oportunidad de aplicar soporte ventilatorio fuera de estas unidades. La VNI no necesita ser aplicada de forma ininterrumpida para que sea efectiva y además no se requiere la sedación del paciente. Por otro lado, puede ser iniciada en fases precoces de la insuficiencia respiratoria aguda y mediante equipos pequeños y portátiles.²⁴⁷

Los beneficios potenciales del uso de la VNI en otras unidades fuera de la UCI incluyen la intervención precoz para prevenir un mayor deterioro respiratorio del enfermo, el acceso al soporte ventilatorio para pacientes que no serían admitidos en UCI y la posibilidad de tratar los episodios de insuficiencia respiratoria en un ambiente hospitalario menos hostil para el paciente. Además, el uso de VNI fuera de las UCI es

una opción interesante, dada la presión considerable en camas de UCI en algunos países y su elevado coste.²³⁷

Es conocido que la mayor parte de los pacientes que ingresan por agudizaciones de EPOC suelen ser tratados en salas convencionales de hospitalización con oxigenoterapia y tratamiento médico habitual, y sólo una pequeña proporción de enfermos precisa ingreso en UCI para soporte ventilatorio mecánico. Por otra parte, de los resultados de estudios previos se desprende que la VNI suele conseguir resultados positivos en pacientes con agudizaciones moderadas ó graves de su EPOC, no habiendo mostrado utilidad en exacerbaciones más leves. Asimismo, parece demostrado que en pacientes en situación clínica de fallo respiratorio severo las posibilidades de éxito de la VNI son escasas y finalmente han de ser intubados y conectados a ventilación mecánica convencional.^{202,227} Esto refleja la importancia de instaurar la VNI precozmente en la fase inicial de la evolución de la insuficiencia respiratoria aguda. Teniendo en cuenta estas premisas, la planta de hospitalización podría ser, al menos en teoría, un lugar adecuado para el uso de ventilación no invasiva, ya que los pacientes atendidos en este contexto suelen presentar condiciones clínicas de gravedad moderada y sería de esperar un efecto favorable de la VNI.

La utilización de la VNI en pacientes con EPOC agudizada en salas de hospitalización ha sido motivo de debate en los últimos años. Se han publicado diversos estudios controlados y randomizados que han evaluado el efecto de la VNI en pacientes con EPOC ingresados en planta, con resultados discordantes.^{210-212,226} En el estudio más amplio (236 pacientes) realizado en plantas de respiratorio de 13 hospitales del Reino Unido (pH 7.25-7.35, PaCO₂ > 45 mmHg, frecuencia respiratoria > 23), la VNI fue administrada por personal de enfermería, previamente entrenado, utilizando un aparato de presión binivel y siguiendo un protocolo estricto. La VNI redujo la necesidad de intubación del 27% al 15% y la mortalidad intrahospitalaria del 20% al 10%. En un análisis por subgrupos, los pacientes con pH < 7.30 después de 4 horas de tratamiento tuvieron peor pronóstico que en estudios comparables realizados en cuidados intensivos. Este estudio sugiere que, con una formación adecuada, la VNI puede ser aplicada con buenos resultados fuera de la UCI por personal de planta, y que la instauración precoz

de la VNI en una sala de hospitalización ofrece mejores resultados que el tratamiento médico solo en pacientes con acidosis respiratoria.²¹²

Los resultados de nuestro estudio también apoyan que, en pacientes seleccionados con agudizaciones hipercápnicas de EPOC, la VNI puede ser aplicada con éxito en una sala de hospitalización neumológica.

La utilización de la VNI requiere un equipo humano con experiencia en la técnica, y una adecuada monitorización para evitar el retraso en el inicio de ventilación invasiva en caso de que la VNI fracase.^{247,265} Durante las primeras horas, es primordial la vigilancia del enfermo por un médico o enfermero adiestrado. Los parámetros monitorizados deben incluir la saturación de oxígeno, gases arteriales, signos vitales, comodidad del paciente, fugas por la mascarilla, y capacidad del paciente para eliminar de secreciones.²⁴⁷

Según el protocolo diseñado en el presente estudio, la VNI fue iniciada por personal médico adecuadamente entrenado y familiarizado con el equipo de BiPAP, asegurándose una vigilancia estrecha del paciente durante las primeras horas de ventilación, con objeto de monitorizar la respuesta clínica y gasométrica, garantizar una adecuada adaptación del enfermo y optimizar los parámetros ventilatorios. En una fase posterior, la ventilación fue aplicada por personal de enfermería de la planta, también adiestrado en el manejo de estos dispositivos.

El lugar idóneo para la aplicación de VNI depende, por tanto, de factores específicos inherentes a la propia unidad donde es atendido el enfermo, entre los que se incluyen la experiencia del personal sanitario y su conocimiento de los equipos utilizados, la disponibilidad de recursos (número de camas, personal, equipamiento técnico) y la capacidad de garantizar una monitorización adecuada del enfermo.²⁴⁷ Tal y como han señalado algunos autores, la preparación necesaria para la utilización de VNI es diferente a la requerida para la ventilación invasiva y es probable que los resultados conseguidos con la VNI sean mejores en una planta con personal experimentado, que en una UCI con una elevada relación personal sanitario-paciente y capacidad de monitorización pero con escasa experiencia en VNI.²³⁷ Otros factores que determinan el sitio de aplicación de VNI incluyen la gravedad del paciente, su colaboración y facilidad de adaptación a la VNI, y la disponibilidad de camas en UCI.^{247,266} Teniendo

en cuenta todos estos factores, posiblemente el espacio funcional ideal para la dispensación de VNI serían unidades de cuidados intermedios respiratorios, con disponibilidad asistencial permanente y equipamiento técnico adecuado (ventiladores y monitorización).²³⁷

Las recomendaciones actuales aconsejan, basándose fundamentalmente en los hallazgos de Plant et al,²¹² manejar en UCI a los enfermos que presentan valores de pH menores de 7.30 y aquellos con mala respuesta clínica o gasométrica tras las primeras horas de tratamiento en la planta.²⁴⁷ Sin embargo, en nuestro estudio hemos tratado en planta a pacientes con grados de acidosis ligeramente superiores (valores de pH medio 7.29) con resultados favorables, por lo que pensamos que en estos pacientes el uso de VNI en una unidad de hospitalización de neumología es factible, siempre que se cumplan unos requisitos mínimos de disponibilidad de recursos y preparación del personal sanitario. En esta misma línea, deben destacarse los resultados de un trabajo reciente de Dikensoy et al,²⁶⁷ realizado en una planta médica general y que incluyó a pacientes con niveles medios de pH en sangre arterial similares al del presente estudio (7.28 en el grupo VNI y 7.29 en el grupo de tratamiento médico). La VNI se mostró efectiva, reduciendo el porcentaje de intubación, la mortalidad y la estancia media hospitalaria.²⁶⁷

Algunos estudios no controlados realizados en UCI han sugerido que la VNI conlleva una sobrecarga de trabajo en el personal de enfermería que atiende a estos pacientes.²⁶⁸ Aunque este aspecto no ha sido analizado en nuestro estudio, trabajos más recientes en los que la VNI se ha empleado en salas de hospitalización han indicado que el tiempo de ocupación de enfermería no difiere entre pacientes manejados con VNI en relación con controles que reciben tratamiento médico habitual.²¹⁰

Mecanismo de acción de la VNI. Efectos sobre la musculatura respiratoria.

Los mecanismos fisiológicos por los cuales la VNI mejora los síntomas y el intercambio de gases en pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria aguda

hipercápnica no son completamente conocidos, aunque se piensa que una reducción del trabajo muscular inspiratorio que evitaría la fatiga muscular ejerce un papel importante.²¹³ Diversos estudios han objetivado una reducción de la actividad diafragmática durante la VNI, mediante la monitorización con electrodos de superficie de la actividad electromiográfica diafragmática^{192,269} y midiendo los gradientes de presión transdiafragmática usando un catéter con balón en esófago y estómago.^{192,214} Carrey et al²⁶⁹ objetivaron una mejoría de la actividad muscular inspiratoria en pacientes con insuficiencia respiratoria de origen obstructivo y restrictivo, reflejada por una disminución de amplitud en el electromiograma diafragmático. Una reducción significativa de la presión transdiafragmática y del producto tensión-tiempo, índices de actividad de la musculatura inspiratoria, ha sido observada por Brochard et al durante la aplicación de VNI con presión de soporte en pacientes con insuficiencia respiratoria hipercápnica debida a agudización de EPOC.¹⁹² Estos hallazgos sugieren que la VNI disminuye el esfuerzo muscular inspiratorio.

La mayoría de trabajos clínicos en los que se ha ensayado la VNI en agudizaciones de la EPOC se han centrado en el análisis de los efectos que esta modalidad ventilatoria produce sobre la evolución de parámetros clínicos y fisiológicos, evitación de intubación endotraqueal y mortalidad. En cambio, pocos de estos estudios han evaluado la respuesta de los músculos respiratorios a la VNI.^{206,211}

Barbé et al, en su trabajo sobre VNI en agudizaciones de EPOC, no encontraron ningún cambio en las presiones máximas inspiratorias y espiratorias a lo largo del estudio, sugiriendo que el fracaso de los músculos respiratorios no es importante durante la recuperación de estos pacientes.²¹¹

Sin embargo, en el presente estudio, de acuerdo con los hallazgos de otros autores,²⁰⁶ los pacientes tratados con VNI mostraron una mejoría más rápida de la fuerza muscular inspiratoria en relación a los controles, reflejada por un incremento de las presiones musculares inspiratorias. Aunque nuestro estudio no ha sido diseñado específicamente para investigar los mecanismos de actuación de la VNI, sus resultados sugieren, en concordancia con los trabajos arriba indicados, que la VNI reduce el trabajo respiratorio, permitiendo el reposo de los músculos respiratorios y una recuperación más precoz de la función muscular.

Otro posible mecanismo que explicaría la respuesta clínica y gasométrica favorables con la VNI incluye una reducción del trabajo respiratorio mediante la compensación del efecto de la PEEP intrínseca sobre los músculos respiratorios. Este fenómeno acontece con frecuencia en pacientes con EPOC, produciendo un cierre prematuro de la vía aérea e hiperinsuflación dinámica, y representa una sobrecarga para los músculos inspiratorios que debe ser superada antes de iniciar la inspiración.²⁷⁰ Appendini et al han mostrado que la aplicación de pequeños niveles de CPAP (5 cm de H₂O) disminuye la sobrecarga ventilatoria en las exacerbaciones de la EPOC, facilitando el reposo de los músculos respiratorios. Además, la combinación de PEEP extrínseca con presión de soporte (equivalente a la presión binivel aplicada en nuestro estudio) puede reducir el riesgo de fatiga diafragmática en mayor medida que la CPAP usada de forma aislada.²¹⁴ En nuestro trabajo, el nivel de presión positiva espiratoria se mantuvo constante en 4 cm de H₂O, lo cual puede haber sido suficiente, en combinación con valores más altos de presión inspiratoria, para producir unos efectos favorables similares a los objetivados por estos autores.

Se ha señalado también que la VNI puede aumentar la función muscular respiratoria a través de una mejoría de la oxigenación y, por tanto, de un aumento en el aporte de oxígeno a los músculos respiratorios y al miocardio.²¹³

Algunos estudios han apuntado que el uso de CPAP en pacientes con agudización de EPOC puede facilitar el reclutamiento de unidades alveolares pobremente ventiladas, mejorando las alteraciones de la ventilación-perfusión,²⁷¹ y se ha sugerido que la VNI también podría producir estos resultados.^{148,152} Sin embargo, un trabajo más reciente ha investigado los efectos de la VNI sobre la relación ventilación-perfusión y el intercambio de gases en pacientes con EPOC agudizada e insuficiencia respiratoria hipercápnica. En este estudio, la mejoría en los gases arteriales se debió fundamentalmente a un incremento de la ventilación alveolar secundario a la reducción de la frecuencia respiratoria y aumento del volumen tidal, sin que se produjeran cambios en la relaciones ventilación-perfusión.²³¹

Limitaciones y posibles defectos metodológicos del estudio

Somos conscientes de que el presente estudio no está exento de algunas limitaciones y defectos en la metodología, los cuales pueden haber influenciado sus resultados.

Es posible un sesgo en los resultados debido a la falta de un grupo placebo con el que comparar los efectos de la VNI. Sin embargo, un reciente trabajo en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda debida a edema pulmonar cardiogénico o a agudización de EPOC no ha demostrado ningún efecto favorable de la VNI placebo y en todos los casos fue necesaria la instauración de VNI o intubación endotraqueal.²⁷²

El número de pacientes incluidos ha sido reducido, en comparación con otros estudios, y puede carecer de suficiente poder estadístico para mostrar diferencias clínicas significativas y aportar evidencias firmes sobre la utilidad de la VNI en las agudizaciones de la EPOC. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que, a diferencia de otros, ha sido realizado en un solo hospital y los criterios de selección han sido muy rigurosos, por lo que el reclutamiento de un mayor número de enfermos habría requerido un período de inclusión más prolongado. Por otra parte, pensamos que el diseño prospectivo, controlado y randomizado del estudio aporta validez a los resultados.

En el presente estudio, en los pacientes que fracasaron con el tratamiento médico, se ensayó también la VNI. Esto puede suponer un error metodológico, ya que se trataba de evaluar una intervención terapéutica sobre un grupo de pacientes con una determinada patología (en nuestro caso la VNI en agudizaciones de la EPOC), y, por tanto, el aplicar esta misma intervención a pacientes que, en teoría deberían haber sido intubados y conectados a ventilación mecánica invasiva, posiblemente no haya sido del todo correcto desde un punto de vista metodológico. Sin embargo, este abordaje terapéutico en los pacientes en los que fracasó el tratamiento convencional también ha sido empleado por otros autores con resultados en general similares a los observados en nuestro estudio.

Otro aspecto a tener en cuenta es que los criterios de necesidad de intubación o fracaso de tratamiento no han sido bien definidos como en otros estudios, ni tampoco los criterios de alta hospitalaria. La decisión final en cada caso corrió a cargo del clínico

responsable de la atención del paciente durante la hospitalización, no involucrado por otra parte directamente en el desarrollo de la investigación. De esta forma, intentamos evitar posibles actitudes subjetivas que hubieran sesgado los resultados a favor del grupo VNI.

La infraestructura sobre la cual se desarrolló nuestro estudio, tanto en lo referente a disponibilidad de personal sanitario suficientemente familiarizado con el manejo de esta modalidad terapéutica, como de recursos técnicos y capacidad de monitorización, puede no ser superponible a la de plantas médicas o neumológicas de otros hospitales de nuestro entorno, por lo que posiblemente los resultados no puedan extrapolarse a todos los ámbitos hospitalarios y su generalización deba tomarse con cautela.

CONCLUSIONES

1. En pacientes seleccionados con insuficiencia respiratoria aguda hipercápnica secundaria a descompensación de EPOC, la VNI asociada al tratamiento farmacológico convencional, produce una mejoría clínica y de gases en sangre arterial más precoz que el tratamiento médico solo.
2. El tratamiento con VNI puede reducir la estancia media hospitalaria de los pacientes ingresados por agudización de EPOC. Este efecto se ha debido posiblemente a una respuesta favorable más temprana que la conseguida con el tratamiento médico habitual.
3. En nuestra serie, no hemos podido demostrar que la VNI se asocie a una reducción de la necesidad de intubación endotraqueal y ventilación mecánica invasiva ni de la mortalidad intrahospitalaria. El número relativamente pequeño de enfermos incluidos en nuestro estudio puede haber influido en estos resultados.
4. La VNI produce una recuperación más rápida de la función muscular inspiratoria, medida por las presiones inspiratorias máximas, de pacientes con EPOC en situación de insuficiencia respiratoria aguda hipercápnica, en comparación con el tratamiento médico convencional.
5. Los resultados de este estudio son aplicables a pacientes seleccionados con agudización de EPOC que, tras recibir tratamiento médico habitual en urgencias, permanezcan en situación clínica de insuficiencia respiratoria hipercápnica y acidosis respiratoria y, por otra parte, no presenten contraindicaciones para la VNI ni enfermedades concomitantes graves o inestables.
6. En este contexto clínico, la aplicación de VNI a pacientes con acidosis moderada es factible en una unidad de hospitalización convencional de neumología, siempre que ésta sea atendida por personal sanitario con adecuada preparación y experiencia en el manejo de esta técnica ventilatoria y dispositivos.

7. En nuestra serie, la VNI mediante presión de soporte aplicada con un respirador binivel ha conseguido resultados clínicos favorables, siendo aceptable la tolerancia de los pacientes al dispositivo.
8. Tanto las mascarillas nasales como las oronasales se han mostrado útiles como vía de dispensación de la VNI en el presente estudio, aunque es posible que las primeras sean menos eficaces en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda.
9. Aunque hemos observado efectos adversos de la VNI en casi la mitad de nuestros pacientes, éstos han sido en general leves, transitorios y similares a los descritos en la literatura.

RESUMEN

En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en situación de insuficiencia respiratoria aguda hipercápnica, la ventilación mecánica no invasiva (VNI) puede mejorar los parámetros clínicos y fisiológicos, evitar la intubación endotraqueal y reducir la estancia hospitalaria y la mortalidad. Esto ha sido suficientemente demostrado en enfermos graves ingresados en unidades de cuidados intensivos. Sin embargo la utilidad de esta técnica ventilatoria en una planta convencional de hospitalización de neumología sigue siendo en la actualidad objeto de debate. Además, el perfil del paciente con agudización de EPOC candidato idóneo a recibir VNI no está claramente definido y los mecanismos fisiológicos de actuación de la VNI en la insuficiencia respiratoria aguda no son del todo conocidos.

Los objetivos del presente trabajo han sido evaluar los efectos de la VNI mediante presión de soporte sobre la evolución clínica y el intercambio de gases, comparándola con el tratamiento médico estándar, en pacientes ingresados en planta de neumología de un hospital de tercer nivel por insuficiencia respiratoria aguda hipercápnica debida a descompensación de EPOC. Se analiza asimismo el posible impacto de la VNI sobre la necesidad de intubación, estancia hospitalaria y morbimortalidad y, en un subgrupo de pacientes, el efecto sobre la fuerza muscular inspiratoria.

Se incluyó en el estudio a 41 pacientes, a los que se asignó de forma aleatoria tratamiento médico convencional (grupo control) ó VNI mediante presión de soporte más tratamiento estándar (grupo VNI). En el momento del ingreso se registraron parámetros clínicos (nivel de conciencia, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca y presión arterial) y se determinaron valores de gases en sangre arterial.

Los pacientes del grupo control recibieron oxigenoterapia y tratamiento farmacológico con esteroides parenterales, antibioterapia empírica (cefuroxima), salbutamol y bromuro de ipratropio en nebulización, además de protección gástrica y profilaxis de tromboembolia. Al grupo VNI se le aplicó, junto a las medidas anteriores, VNI con presión de soporte mediante un sistema de presión binivel (BiPAP ST, Respironics, Inc.), a través de mascarilla nasal u oronasal. Esta se mantuvo de forma continua durante las primeras horas hasta comprobar la mejoría clínica y gasométrica del enfermo; posteriormente se aplicaron períodos intermitentes durante la noche.

En ambos grupos se efectuaron nuevos controles clínicos y gasométricos a las 2, 6, 24, 48 y 72 horas de inicio del estudio. En un subgrupo de enfermos (10 de cada grupo de tratamiento) se midieron presiones inspiratorias máximas a las 48 y 72 horas de estudio. En el momento del alta se realizaron pruebas funcionales respiratorias (espirometría forzada, volúmenes pulmonares estáticos), gasometría arterial y determinación de presiones musculares inspiratorias (en el subgrupo indicado).

No se encontraron diferencias entre ambos grupos en los parámetros clínicos y gasométricos evaluados al ingreso. En el grupo tratado con ventilación no invasiva se observó una mejoría del nivel de conciencia y una reducción de la frecuencia respiratoria a partir de las 2 horas de tratamiento respecto al grupo control. Los valores de presión parcial de CO₂ y pH en sangre arterial fueron también significativamente mejores en el grupo VNI a las 6 horas de estudio. La presión inspiratoria máxima fue superior en el grupo VNI respecto al control a partir de las 48 horas de tratamiento.

Tres pacientes (14%) del grupo control requirieron soporte ventilatorio mecánico y sólo un enfermo (5%) del grupo VNI precisó intubación endotraqueal y conexión a ventilación mecánica invasiva. Ningún paciente falleció a lo largo del estudio.

La duración media de la VNI fue de 4.8 ± 1.6 días y se utilizaron presiones inspiratorias de 15.7 ± 2.4 cm de H₂O. En la mayoría de los casos (75%) se empleó mascarilla nasal. En 8 pacientes (40%) se observaron efectos secundarios, la mayoría leves, siendo la VNI en general bien tolerada.

La VNI redujo la estancia media hospitalaria en comparación con el tratamiento convencional (7.3 frente a 10.4 días). La situación gasométrica en el momento del alta fue similar en ambos grupos.

En conclusión, en pacientes seleccionados con insuficiencia respiratoria aguda hipercápnica por descompensación de EPOC, la VNI mediante soporte de presión aplicada con un respirador binivel y asociada al tratamiento médico convencional, produce una mejoría clínica y gasométrica más precoz que el tratamiento médico solo, así como una recuperación más rápida de la función muscular inspiratoria. Además, puede reducir la estancia hospitalaria de pacientes ingresados por esta patología. La VNI suele ser bien tolerada y sus complicaciones son en general leves. En esta situación

clínica, la utilización de VNI es factible en una unidad de hospitalización de neumología con personal entrenado y capacidad de monitorización adecuada.

TABLAS Y FIGURAS DE RESULTADOS

Tabla 1. Características demográficas y antecedentes. Grupo VNI.

Paciente n°	Edad	Sexo	Tabaquismo (paq-año)	Disnea basal	Ingresos previos	IOT previa
1	66	H	70.5	3	4	No
2	66	H	120	4	5	Si
3	72	H	90	4	3	No
4	67	H	88	4	4	Si
5	80	H	117.5	4	2	No
6	59	H	40	3	0	No
7	45	H	72.5	2	0	No
8	70	H	90	3	4	Si
9	78	H	75	2	0	No
10	67	H	94	2	1	No
11	56	H	114	2	0	No
12	64	H	82	2	0	No
13	55	H	70	2	0	No
14	68	H	60	3	4	Si
15	73	H	156	4	1	No
16	78	H	165	2	0	No
17	73	H	75	3	3	No
18	65	H	84	4	0	No
19	69	H	88	4	6	No
20	65	M	40	2	1	No

Edad expresada en años. El grado de tabaquismo se refleja en n° de paquetes-año (número de cig. al día x n° años fumando/ 20).

Tabla 2. Características demográficas y antecedentes. Grupo control.

Paciente n°	Edad	Sexo	Tabaquismo (paq-año)	Disnea basal	Ingresos previos	IOT previa
1	76	H	90	2	2	No
2	67	H	98	4	3	No
3	65	H	141	3	3	No
4	72	H	90	4	3	Si
5	67	H	100	4	1	No
6	79	H	102	2	0	No
7	73	H	107.5	3	1	No
8	71	M	135	4	0	No
9	66	M	72	2	1	No
10	67	H	94	2	1	No
11	65	H	102	4	3	No
12	48	H	60	4	3	No
13	77	H	98	2	1	No
14	72	H	52	2	0	No
15	61	H	86	3	0	No
16	67	H	84	2	5	No
17	60	H	66	4	3	No
18	74	H	88	4	1	Si
19	76	H	73.5	3	3	No
20	76	H	76	4	5	Si
21	78	H	96	3	3	No

Tabla 3. Características demográficas y antecedentes. Comparación entre grupos.

	Grupo VNI (n = 20)	Grupo control (n = 21)	p
Edad (años)*	66 ± 8	69 ± 7	0.27
Sexo n (%)			
Hombres	19 (95)	19 (90)	
Mujeres	1 (5)	2 (10)	0.57
Tabaquismo n (%)			
Activo	10 (50)	12 (57)	
Exfumadores	10 (50)	9 (43)	0.64
Paq/año*	89.5 ± 33	91 ± 22	0.86
Ingresos previos*	1.7 ± 2.0	2.0 ± 1.5	0.59
IOT previa n (%)	4 (20)	3 (14)	0.62

*Valores expresados en media ± desviación estándar.

Tabla 4. Pruebas funcionales respiratorias basales en el grupo VNI.

Paciente n°	FVC (cc)	FVC (%)	FEV ₁ (cc)	FEV ₁ (%)	FEV ₁ %	FRC (%)	RV (%)	TLC (%)
1	2500	75	970	37	38	165	213	119
2	3080	65	1050	31	34	153	210	135
3	1590	36	470	13	29	205	268	152
4	1690	45	790	32	47	154	213	122
5	1710	57	890	38	52	175	215	134
6	1420	46	520	20	36	224	306	131
7	2530	63	1630	49	64	128	152	117
8	1580	40	630	21	39	169	245	120
9	1210	40	690	31	57	161	180	129
10	1910	60	1070	44	56	115	168	96
11	1190	47	450	21	38	158	192	109
12	1600	40	570	18	35	158	190	122
13	2670	74	1130	39	42	175	242	133
14	1620	56	480	21	29	143	159	104
15	2520	90	940	44	37	138	132	107
16	1680	53	880	37	52	198	284	161
17	1480	47	860	34	58	144	213	122
18	1560	46	960	36	61	181	272	139
19	1300	51	500	28	38	164	201	117
20	1160	47	660	36	56	159	190	105

Pruebas funcionales respiratorias realizadas previamente al alta.

FVC: capacidad vital forzada. FEV₁: volumen espiratorio máximo en el primer segundo. FEV₁%: FEV₁/FVC x 100. FRC: capacidad de reserva funcional. RV: volumen residual. TLC: capacidad pulmonar total.

Tabla 5. Pruebas funcionales respiratorias basales en el grupo control.

Paciente n°	FVC (cc)	FVC (%)	FEV ₁ (cc)	FEV ₁ (%)	FEV ₁ %	FRC (%)	RV (%)	TLC (%)
1	1800	51	830	31	44	149	210	119
2	1560	44	750	27	48	185	196	132
3	2410	74	790	31	32	175	210	135
4	1730	54	1020	41	59	170	189	104
5	1960	51	850	32	50	154	215	120
6	1710	47	990	34	58	215	323	164
7	2100	82	930	48	44	166	213	134
8	2250	62	960	36	42	209	329	159
9	1030	45	340	18	33	211	274	132
10	1940	60	1100	44	56	160	179	116
11	2260	61	1290	46	57	131	176	101
12	2060	52	790	26	37	189	210	132
13	1740	57	920	40	53	172	214	130
14	2080	49	890	27	42	212	300	144
15	2280	65	810	29	35	174	210	108
16	1610	52	510	21	31	210	283	138
17	720	27	300	14	41	111	126	74
18	1490	54	440	21	29	158	190	123
19	2410	64	850	30	36	178	226	138
20	3340	82	1100	38	33	175	242	133
21	2380	63	1260	48	53	136	149	102

Pruebas funcionales respiratorias realizadas previamente al alta.

FVC: capacidad vital forzada. FEV₁: volumen espiratorio máximo en el primer segundo.
FEV₁%: FEV₁/FVC x 100. FRC: capacidad de reserva funcional. RV: volumen residual. TLC:
capacidad pulmonar total.

Tabla 6. Parámetros funcionales basales. Comparación entre grupos.

	Grupo VMNI (n = 20)	Grupo control (n =21)	p
FVC (cc)	1800 ± 554	1946 ± 543	0.40
FVC (%)	54 ± 14	57 ± 13	0.47
FEV1 (cc)	807 ± 294	844 ± 267	0.67
FEV1 (%)	31 ± 10	32 ± 10	0.74
FEV1 %	45 ± 11	43 ± 10	0.55
FRC (%)	163 ± 26	173 ± 28	0.24
RV (%)	212 ± 46	222 ± 53	0.53
TLC (%)	124 ± 16	126 ± 20	0.74

FVC: capacidad vital forzada. FEV₁: volumen espiratorio máximo en el primer segundo.

FEV₁%: FEV₁/FVC x 100. FRC: capacidad de reserva funcional. RV: volumen residual. TLC: capacidad pulmonar total.

Tabla 7. Parámetros clínicos al inicio del estudio. Grupo VNI.

Paciente nº	Nivel de conciencia	FR	FC	PAS	PAD
1	1	36	110	170	90
2	0	28	100	110	70
3	2	28	110	100	50
4	1	36	104	130	70
5	1	32	100	100	60
6	1	28	90	110	60
7	2	30	115	180	110
8	1	30	120	95	60
9	1	28	100	120	80
10	1	32	90	130	90
11	0	28	105	130	80
12	1	26	110	110	70
13	1	24	104	140	70
14	2	35	103	170	90
15	1	30	85	135	90
16	1	36	96	-	-
17	2	36	104	110	60
18	1	32	130	110	80
19	2	35	130	130	80
20	1	30	130	100	50

FR: frecuencia respiratoria; FC: frecuencia cardíaca; PAS: presión arterial sistólica (en mmHg); PAD: presión arterial diastólica (en mmHg)

Tabla 8. Parámetros clínicos al inicio del estudio. Grupo control.

Paciente n°	Nivel de conciencia	FR	FC	PAS	PAD
1	1	30	100	120	70
2	0	24	80	140	80
3	2	30	140	100	60
4	1	40	100	120	60
5	1	28	84	120	70
6	1	25	90	190	90
7	1	32	110	130	65
8	1	30	110	120	60
9	1	28	120	120	70
10	0	30	100	140	70
11	1	32	96	110	70
12	1	24	104	100	60
13	0	24	120	120	60
14	1	28	88	140	70
15	1	24	84	120	70
16	1	36	100	120	80
17	1	32	105	120	70
18	1	28	70	120	70
19	1	30	100	160	90
20	0	28	90	125	80
21	1	25	100	110	60

FR: frecuencia respiratoria; FC: frecuencia cardíaca; PAS: presión arterial sistólica (en mmHg); PAD: presión arterial diastólica (en mmHg)

Tabla 9. Parámetros gasométricos al inicio del estudio. Grupo VNI.

Paciente n°	PaO ₂	PaCO ₂	pH
1	43	70.1	7.29
2	47	60.0	7.34
3	37	92.2	7.25
4	46	74.3	7.27
5	41	58.5	7.34
6	39	70.3	7.30
7	34	73.0	7.28
8	42	84.0	7.29
9	40	94.8	7.25
10	30	89.9	7.28
11	41	63.5	7.34
12	48	60.1	7.26
13	46	70.0	7.25
14	45	81.4	7.27
15	44	84.5	7.25
16	42	73.1	7.31
17	45	75.9	7.29
18	47	62.2	7.34
19	38	67.1	7.27
20	40	67.0	7.29

PaO₂: presión arterial de oxígeno expresada en mmHg. PaCO₂: presión arterial de CO₂ expresada en mmHg.

Tabla 10. Parámetros gasométricos al inicio del estudio. Grupo control.

Paciente n°	PaO ₂	PaCO ₂	pH
1	49	70.0	7.34
2	53	74.4	7.34
3	40	94.0	7.25
4	42	60.6	7.34
5	45	72.3	7.34
6	30	61.0	7.33
7	30	78.5	7.28
8	41	66.2	7.27
9	36	68.0	7.33
10	37	65.1	7.33
11	59	65.0	7.25
12	31	75.9	7.30
13	48	62.0	7.31
14	50	61.0	7.31
15	48	59.0	7.33
16	31	64.6	7.28
17	40	66.0	7.34
18	37	60.1	7.34
19	35	84.9	7.27
20	31	65.3	7.31
21	45	60.5	7.26

PaO₂: presión arterial de oxígeno expresada en mmHg. PaCO₂: presión arterial de CO₂ expresada en mmHg.

Tabla 11. Parámetros clínicos y gasométricos al inicio del estudio. Comparación entre grupos.

	Grupo VMNI (n = 20)	Grupo control (n =21)	p
Nivel de conciencia	1.15 ± 0.58	0.85 ± 0.47	0.09
F.R.	31 ± 4	29 ± 4	0.09
F.C.	107 ± 13	100 ± 15	0.1
P.A.S. (mmHg)	124.4 ± 26.1	125.9 ± 20.1	0.8
P.A.D. (mmHg)	73.3 ± 15.7	70.2 ± 9.3	0.4
PaO2 (mmHg)	41.7 ± 4.6	40.8 ± 8.3	0.7
PaCO2 (mmHg)	73.5 ± 11	68.2 ± 9	0.1
pH	7.29 ± 0.05	7.31 ± 0.05	0.07

Tabla 12. Evolución clínica.

	Basal	2 h	6 h	24 h	48 h	72 h
FR						
VNI	31 ± 4	25 ± 4*	23 ± 4*	23 ± 4*	21 ± 4*	20 ± 3*
Control	29 ± 4	29 ± 5	27 ± 4	25 ± 4*	25 ± 5*	23 ± 5*
p entre grupos	0.09	< 0.005	< 0.005	< 0.05	< 0.01	< 0.05
FC						
VNI	107 ± 13	100 ± 16	93 ± 13*	91 ± 14*	87 ± 10*	80 ± 7*
Control	100 ± 17	97 ± 13	94 ± 18	89 ± 11*	87 ± 8*	84 ± 7*
p entre grupos	0.1	0.6	0.9	0.5	0.9	0.1
P.A.S.						
VNI	124 ± 28	124 ± 22	121 ± 14	124 ± 23	131 ± 23	123 ± 23
Control	126 ± 20	123 ± 17	124 ± 19	126 ± 20	123 ± 15	120 ± 19
p entre grupos	0.8	0.8	0.7	0.8	0.2	0.7
P.A.D.						
VNI	73 ± 16	69 ± 13	71 ± 11	71 ± 10	74 ± 11	71 ± 10
Control	70 ± 9	74 ± 12	70 ± 11	69 ± 9	70 ± 9	70 ± 10
p entre grupos	0.4	0.3	0.9	0.6	0.4	0.8

FR: frecuencia respiratoria; FC: frecuencia cardíaca; P.A.S.: presión arterial sistólica (mmHg); P.A.D.: presión arterial diastólica (mmHg).

* p < 0.05 respecto a valores basales.

Valores expresados como media ± desviación estándar.

Tabla 13. Valores evolutivos de la PImáx en un subgrupo de pacientes del grupo VNI (n = 10).

Paciente nº	PImáx (48 h)	PImáx (72 h)	PImáx (alta)
2	45	50	57
4	44	48	53
6	38	41	51
11	31	38	47
12	43	42	46
13	52	52	51
14	35	40	46
15	30	35	44
19	34	39	55
20	38	49	49

PImáx: presión inspiratoria máxima, expresada en cm de H₂O.

Tabla 14. Valores evolutivos de la PImáx en un subgrupo de pacientes del grupo control (n = 10).

Paciente nº	PImáx (48 h)	PImáx (72 h)	PImáx (alta)
2	28	30	47
5	31	35	49
6	41	40	44
7	39	38	42
9	28	32	45
12	30	30	39
15	36	38	44
17	26	32	41
18	39	31	46
20	41	40	51

PImáx: presión inspiratoria máxima, expresada en cm de H₂O.

Tabla 15. Datos evolutivos de la PImáx en grupo VNI y grupo control.

	48 horas	72 horas	Alta
VMNI	39 ± 6.9	43.4 ± 5.8**	49.9 ± 4.2*
Control	32.9 ± 5.8	34.6 ± 4.1	44.8 ± 3.6*
p	< 0.05	< 0.005	< 0.05

* p < 0.001; ** p < 0.005

Tabla 16. Parámetros gasométricos al alta. Grupo VNI.

Paciente n°	PaO ₂	PaCO ₂	pH
1	62	43	7.39
2	58	47	7.39
3	51	49	7.43
4	53	49	7.39
5	55	51	7.40
6	60	52	7.37
7	60	44	7.38
8	58	49	7.47
9	47	52	7.43
10	54	51	7.35
11	64	50	7.35
12	63	49	7.43
13	56	50	7.40
14	52	47	7.38
15	54	52	7.40
16	57	47	7.42
17	58	48	7.36
18	58	49	7.42
19	49	52	7.35
20	55	47	7.42

PaO₂: presión arterial de oxígeno expresada en mmHg. PaCO₂: presión arterial de CO₂ expresada en mmHg.

Tabla 17. Parámetros gasométricos al alta. Grupo control.

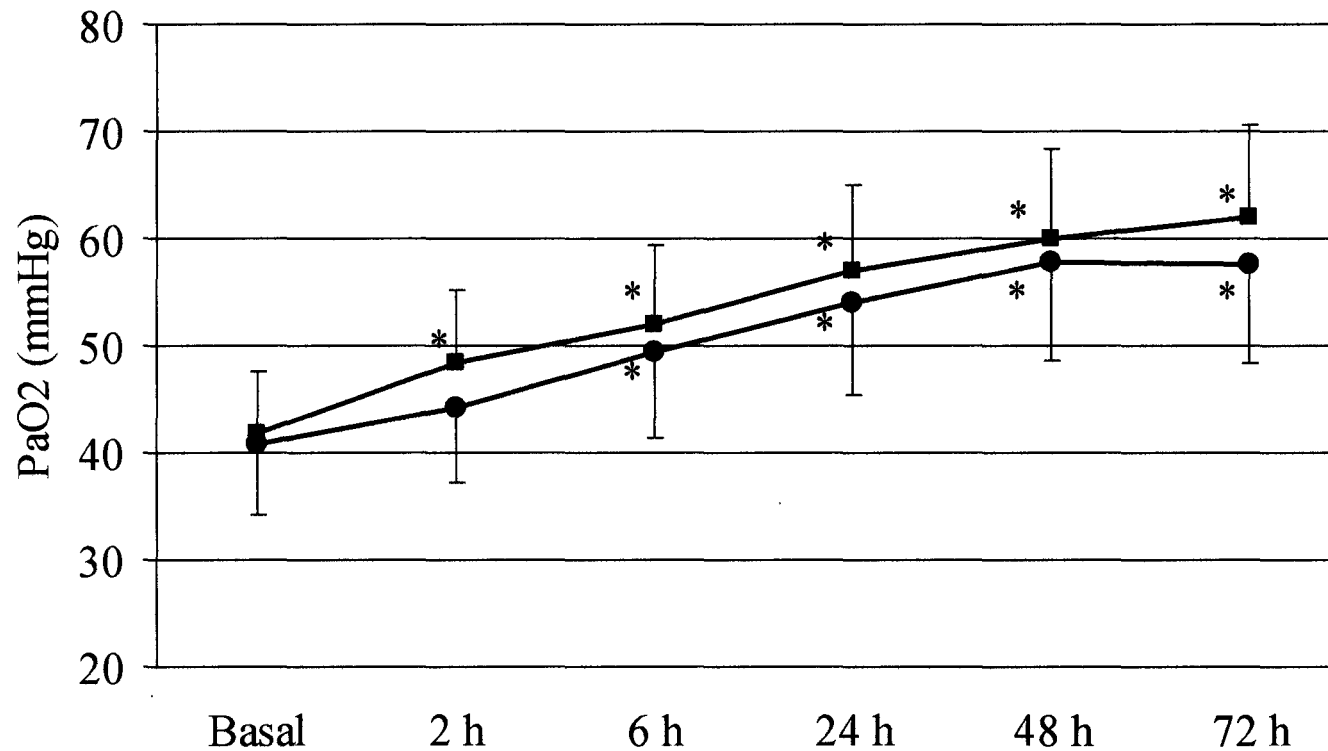
Paciente n°	PaO ₂	PaCO ₂	pH
1	63	42	7.36
2	56	50	7.39
3	46	52	7.30
4	51	51	7.43
5	56	51	7.37
6	54	48	7.40
7	54	50	7.40
8	60	52	7.35
9	58	52	7.41
10	52	54	7.42
11	54	51	7.34
12	53	51	7.35
13	63	48	7.40
14	64	41	7.36
15	54	49	7.40
16	55	49	7.37
17	54	51	7.35
18	57	48	7.36
19	48	54	7.33
20	52	49	7.40
21	48	53	7.41

PaO₂: presión arterial de oxígeno expresada en mmHg. PaCO₂: presión arterial de CO₂ expresada en mmHg.

Tabla 18. Gases en sangre arterial al alta. Comparación entre grupos.

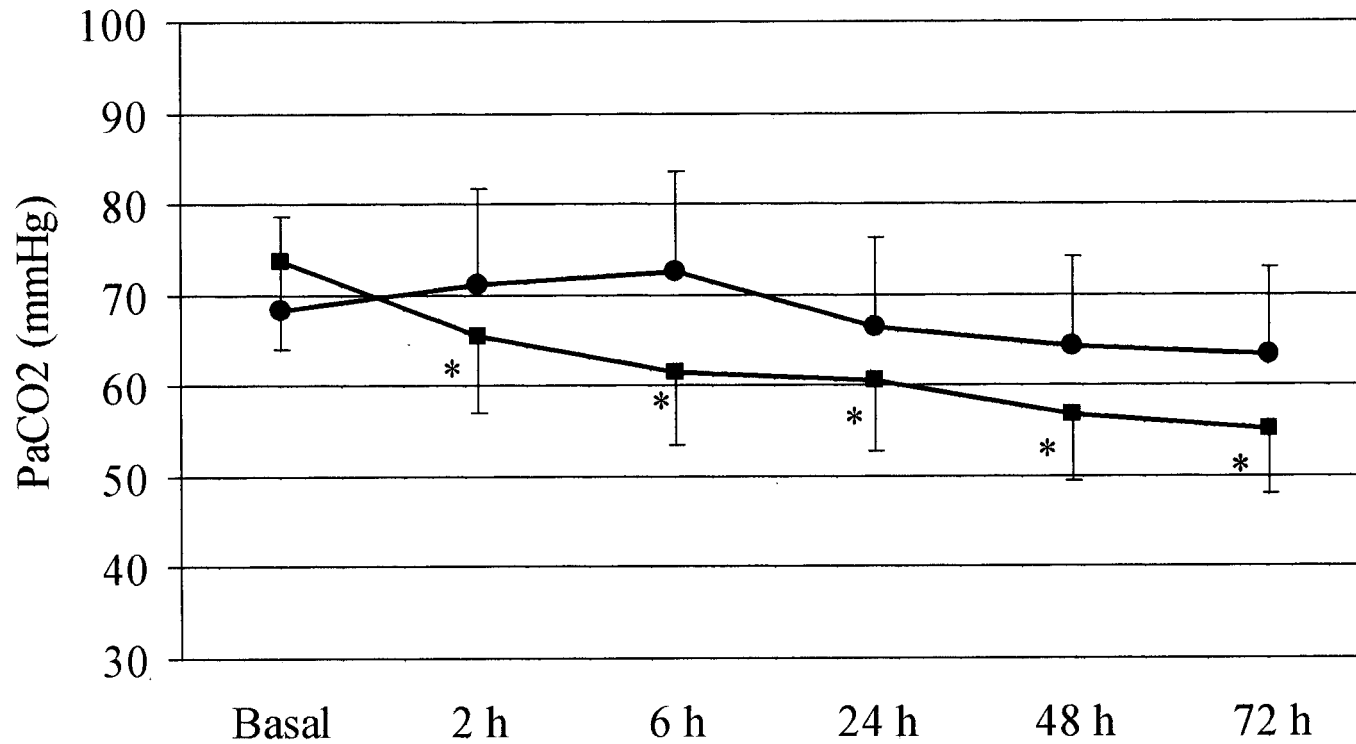
	VMNI	CONTROL	p
PaO2 (mmHg)	55 ± 4	55 ± 5	0.3
PaCO2 (mmHg)	48 ± 2	50 ± 2	0.3
pH	7.40 ± 0.03	7.38 ± 0.04	0.06

PaO2: presión arterial de O2, en mmHg; PaCO2: presión arterial de CO2, en mmHg.
Muestra extraída respirando aire ambiente.



	Basal	2 h	6 h	24 h	48 h	72 h
VNI ■	41.7 ± 4.6	48.5 ± 7.6	52.1 ± 9.3	57 ± 8.5	59.9 ± 9.6	61.9 ± 7.9
Control ●	40.8 ± 8.3	44.3 ± 7.4	49.4 ± 8.2	54 ± 9	57.8 ± 9.2	57.6 ± 11
p	0.6	0.09	0.3	0.2	0.4	0.1

Figura 1. Valores evolutivos de la presión arterial de oxígeno (PaO2) en ambos grupos de tratamiento.
 p: nivel de significación estadística de la comparación entre grupos.
 * p < 0.05 respecto al valor basal.

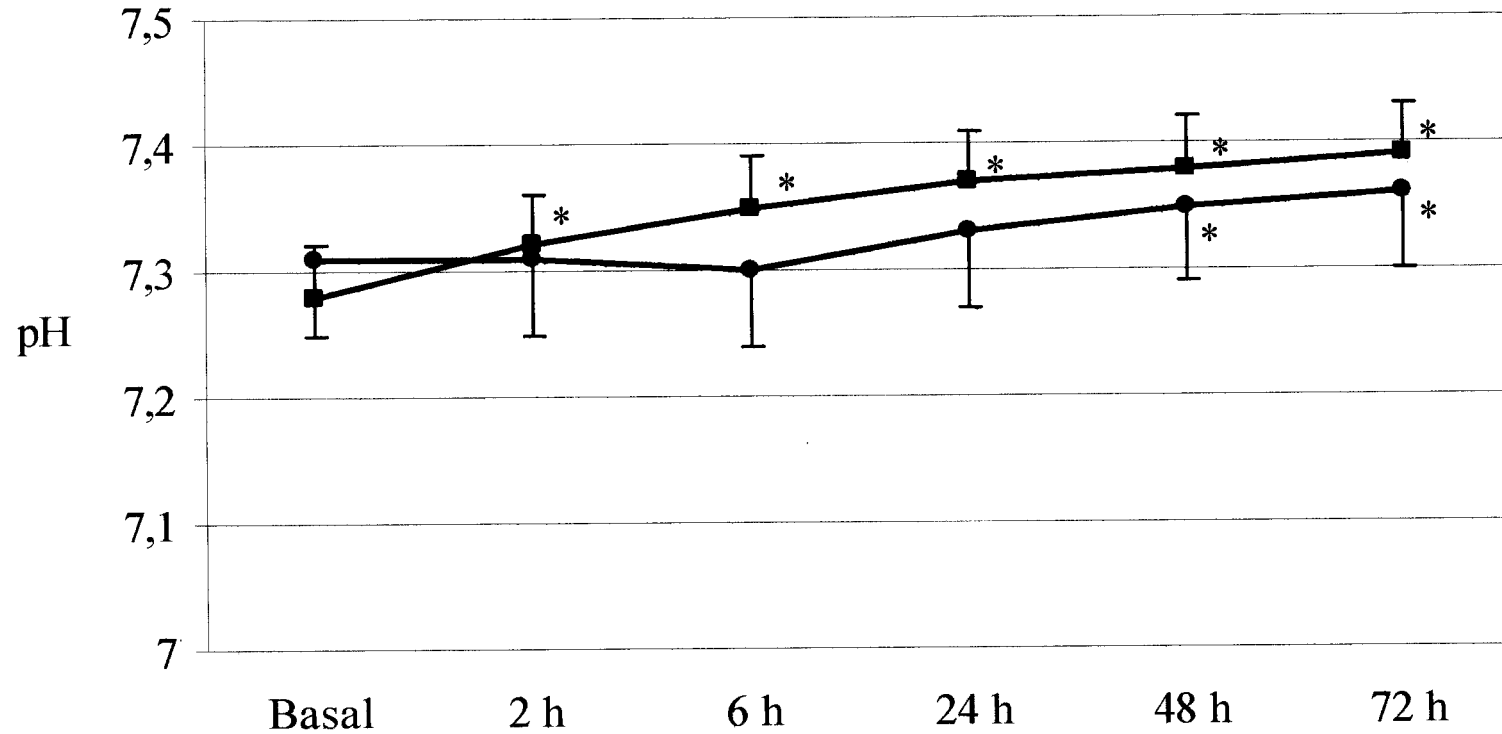


VNI ■	73.6 ± 11	65.6 ± 10.6	61.6 ± 8.9	60.5 ± 8	56.8 ± 7.8	55.1 ± 5.8
Control ●	68.3 ± 9	71.1 ± 12.1	72.6 ± 16	66.4 ± 9	64.4 ± 12.7	63.4 ± 8.6
p	0.1	0.1	0.01	0.03	0.03	0.001

Figura 2. Evolución de la presión arterial de CO₂ en ambos grupos de tratamiento en las primeras 72 horas.

p: significación estadística de la comparación entre grupos.

* p < 0.05 respecto al valor basal.



	Basal	2 h	6 h	24 h	48 h	72 h
VNI ■	7.29 ± 0.05	7.32 ± 0.04	7.35 ± 0.05	7.37 ± 0.04	7.38 ± 0.03	7.39 ± 0.03
Control ●	7.31 ± 0.05	7.31 ± 0.06	7.30 ± 0.08	7.33 ± 0.07	7.35 ± 0.06	7.36 ± 0.04
p	0.09	0.3	0.02	0.05	0.1	0.02

Figura 3. Valores evolutivos del pH en las primeras 72 horas de estudio en ambos grupos.

p: valor de p resultante de la comparación entre grupos.

* $p < 0.05$ respecto al valor basal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Celli B.R., Zinder G.L., Heffner J., Tiej B., Ziment I., Make B., Braman S., Olsen G., and Phillips Y. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; Suppl 152: S77-S121.
2. American Thoracic Society. Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema: a statement by the Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculosis Respiratory Diseases. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1962; 85: 762-768.
3. Snider G.L., Kleinerman J., Thurlbeck W.M. and Bengali Z.K. The definition of emphysema: report of a National Heart, Lung and Blood Institute, Division of Lung Diseases, Workshop. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132: 182-185.
4. Comité Científico del Estudio IBERPOC. Proyecto IBERPOC: un estudio epidemiológico de la EPOC en España. *Arch. Bronconeumol.* 1997; 33: 293-299.
5. Higgins M.W., and Thom T. Incidence, prevalence, and mortality: intra- and inter-country differences. En M.J. Hensley y N.A. Saunders, editors. *Clinical Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* Marcel Dekker, New York, 1990; 23-43.
6. Lundbäck B., Nystrom L., Rosenhall L., Stjernberg N. Obstructive lung disease in northern Sweden: respiratory symptoms assessed in a postal survey. *Eur. Respir. J.* 1991; 4: 257-266.
7. Manfreda J., Mas Y., Litven W. Morbidity and mortality from chronic obstructive lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: S19-S26.
8. Villasante C., en representación del Comité Científico del Estudio IBERPOC. IBERPOC: valoración de resultados. *Arch. Bronconeumol.* 1999; 35 (Supl. 3): 40-43.
9. Higgins M.W., Keller J.B. Trends in COPD morbidity and mortality in Tecumseh, Michigan. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: S42-S48.

10. International Smoking Statistics. A collection of historical data from 22 economically developed countries. En: Nicolaidis-Bourman A., Wald N., Forey B., Lee P., eds. London, Wolfson Institute of Preventive Medicine, and Oxford University Press, 1993.
11. Siafakas N.M., Vermeire P., Pride N.B., Paoletti P., Gibson J., Howard P., et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A consensus statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1398-1420.
12. Hogg J.C., Macklem P.T., Thurlbeck W.M. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N. Engl. J. Med.* 1968; 278: 1355-1360.
13. Verbeken E.K., Cauberghs M., Mertens I., Lauweryns J.M., van de Woestijne K.P. Tissue and airway impedance of excised normal, senile, and emphysematous lungs. *J. Appl. Physiol.* 1992; 72: 2343-2353.
14. Cosio M.G., Hale K.A., Niewoehner D.E. Morphologic and morphometric effects of prolonged cigarette smoking on the small airways. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980; 122: 265-271.
15. Wright J.L., Hobson J.E., Wiggs B., Paré P.D., Hogg J.C. Airway inflammation and peribronchial attachments in the lungs of nonsmokers, current smokers and ex-smokers. *Lung* 1988; 166: 277-286.
16. Saetta M., Ghezzi H., Wong D.K., et al. Loss of alveolar attachments in smokers: a morphometric correlate of lung function impairment. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132: 894-900.
17. Nagai A., Yamawaki I., Takizawa T., and Thurlbeck W.M. Alveolar attachments in emphysema of human lungs. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 144: 888-891.
18. Snider G.L. Chronic obstructive pulmonary disease: a continuing challenge. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133: 942-944.
19. Thurlbeck W.M. Chronic airflow obstruction: correlation of structure and function. En: Petty T.L., ed. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. New York, Marcel Dekker, 1985; pp. 129-203.

20. Dal Vecchio L., Polese G., Poggi R., Rossi A. "Intrinsic" positive end-expiratory pressure in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1990; 3: 74-80.
21. Ninane V., Yernault J.C., De Troyer A. Intrinsic PEEP in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 1037-1042.
22. Derenne J.P., Macklem P.T., Roussos C.H. The respiratory muscles: mechanics, control, and pathophysiology. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1978; 118: 119-133.
23. Gáldiz Iturri J.B. Función de los músculos respiratorios en la EPOC. *Arch. Bronconeumol.* 2000; 36: 275-285.
24. Macklem P.T., Macklem D.M., De Troyer A. A model of inspiratory muscles mechanics. *J. Appl. Physiol.* 1983; 55: 547-557.
25. Zocchi L., Garzaniti N., Newman S., Macklem P.T. Effect of hyperinflation and equilization of abdominal pressure on diaphragmatic action. *J. Appl. Physiol.* 1987; 62: 1655-1664.
26. Macklem P.T. Hyperinflation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 129: 1-2.
27. Grassino A., Goldman M.D., Mead J., Sears T.A. Mechanics of the human diaphragm during voluntary contraction: statics. *J. Appl. Physiol.* 1978; 44: 829-839.
28. Braun N.M.T., Arora N.S., Rochester D.F. Force length relationship on the normal human diaphragm. *J. Appl. Physiol.* 1982; 53: 405-412.
29. Sanchez J., Derenne J.P., Debesse B., Riquet M., Monod H. Typology of the respiratory muscles in normal men and in patients with moderate chronic respiratory disease. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1982; 18: 901-914.
30. Sanchez J., Medrano G., Debesse B., Riquet M., Derenne J.P. Muscle fibre type in costal and crural diaphragm in normal men and in patients with moderate chronic respiratory disease. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1985; 21: 351-356.

31. Sanchez J., Bastien C., Medrano G., Riquet M., Derenne J.P. Metabolic enzymatic activities in the diaphragm of normal men and patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1984; 20: 535-540.
32. Holloszy J.O., Booth F.W. Biochemical adaptations to endurance exercise in muscle. *Ann. Rev. Physiol.* 1976; 38: 273-291.
33. Barberá J.A., Ramírez J., Roca J., Wagner P.D., Sánchez-Lloret J., Rodríguez-Roisín R. Lung structure and gas exchange in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141: 895-901.
34. West J.B. Causes of carbon dioxide retention in lung disease. *N. Engl. J. Med.* 1971; 284: 1232-1236.
35. Wagner P.D., Dantzker D.R., Dueck R., Clausen J.L., West J.B. Ventilation-perfusion inequality in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Invest.* 1977; 59: 203-216.
36. West J.B. Ventilation-perfusion relationship. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1977; 116: 919-943.
37. Marthan R., Castaing Y., Manier G., Guenard H. Gas exchange alteration in patients with chronic obstructive lung disease. *Chest* 1985; 87: 470-475.
38. Rodríguez-Roisín R., Roca J. Pulmonary gas exchange. En: Calverley PMA, Pride NB, eds. *Chronic obstructive pulmonary disease*. London, Chapman and Hall, 1995; 161-184.
39. Derenne J.P., Fleury B., Pariente R. Acute respiratory failure of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 138: 1006-1033.
40. Martin T.R., Lewis S.W., Albert R.K. The prognosis of patients with chronic obstructive pulmonary disease after hospitalisation for acute respiratory failure. *Chest* 1982; 82: 310-314.
41. Bone R.C. Acute respiratory failure and chronic obstructive lung disease: recent advances. *Med. Clin. North. Am.* 1981; 65: 563-578.
42. Dardes N., Campo S., Chiappini M.G., Re M.A., Ciccirello P., Vulterini S. Prognosis of COPD patients after an episode of acute respiratory failure. *Eur. J. Respir. Dis.* 1986; 69 (Suppl 146): 377-381.

43. Carlson R.W., Geheb M.A. Principles and practice of medical intensive care. Philadelphia, W.B. Saunders, 1993; 797.
44. Bautista A. Factores que inciden en la descompensación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En: Castillo J., ed. EPOC, perspectivas actuales. Madrid, 1995; pp. 73-87.
45. Kepron W, Cherniack R.M. The ventilatory response to hypercapnia and hypoxemia in chronic obstructive lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1973; 108: 843-850.
46. Murciano D., Aubier M., Bussi S., Derenne J.P., Pariente R., Milic-Emili J. Comparison of esophageal, trácela, and mouth occlusion pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute respiratory failure. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 126: 837-841.
47. Aubier M., Murciano D., Fournier M., Milic-Emili J., Pariente R., Derenne J.P. Central respiratory drive in acute respiratory failure of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980; 122: 191-199.
48. Murciano D., Aubier M., Viau F., et al. Effects of airway anesthesia on pattern of breathing and blood gases in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute respiratory failure. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 126: 113-117.
49. Aubier M, Murciano D., Milic-Emili J., et al. Effects of the administration of O₂ on ventilation and blood gases, in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute respiratory failure. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980; 122: 747-754.
50. Sassoon C.S., Hassell K.T., Mahutte C.K. Hyperoxic-induced hypercapnia in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 907-911.
51. Loveridge B., West P., Kryger M.H., Anthonisen N.R. Alteration in breathing pattern with progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 134: 930-934.
52. Santiago T.V., Edelman N.H. Opioids and breathing. *J. Appl. Physiol.* 1985; 59: 1675-1685.

53. Santiago T.V., Remolina C.R., Scole V., Edelman N.H. Endorphins and the control of breathing. Ability of naloxone to restore flow-resistive load compensation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 1981; 304: 1190-1195.
54. Tabona M.V.Z., Ambrosino N., Barnes P.J. Endogenous opiates and the control of breathing in normal subjects and patients with chronic airflow obstruction. *Thorax* 1982; 38: 834-839.
55. Gross N.J., Skorodin M.S. Role of the parasympathetic system in airway obstruction due to emphysema. *N. Engl. J. Med.* 1984; 311: 421-425.
56. Cherniack N.S., Altose M.D. Respiratory responses to ventilatory loading. In: Hornbein T.F. ed. *Regulation of breathing*. New York: Marcel Dekker, 1981; II: 905-964.
57. O'Donnell D.E., Sani R., Anthonisen N.R., Younes M. Effect of dynamic airway compression on breathing pattern and respiratory sensation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 912-918.
58. Roussos C.S., Macklem P.T. Diaphragmatic fatigue in man. *J. Appl. Physiol.* 1977; 43: 189-197.
59. Roussos C.S. Ventilatory muscle fatigue governs breathing frequency. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1984; 20: 445-452.
60. Murciano D., Aubier M., Lecocguic Y., Keriou P., Derenne J.P., Pariente R. Utilisation de presión d'occlusion comme index de fatigue des muscles respiratoires lors des décompensations aiguës des insuffisants respiratoires obstructifs. *Rev. Fr. Mal. Respir.* 1984; 1: 398.
61. Derenne J.P., Fleury B., Murciano D., Aubier M., Pariente R. Physiopathologie des décompensations aiguës des insuffisances respiratoires chroniques obstructives. *Rev. Fr. Mal. Respir.* 1983; 4: 813-832.
62. Whitelaw W.A., Derenne J.P., Milic-Emili J. Occlusion pressure as a measure of respiratory center output in conscious man. *Respir. Physiol* 1975; 23: 181-199.

63. Herrera M., Blasco J., Venegas J., Barba R., Doblas A., Márquez F. Mouth occlusion pressure (P 0.1) in acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 1985; 11: 134-139.
64. Gertz I., Hedenstierna G., Hellers G., Wahren J. Muscle metabolism in patients with chronic obstructive lung disease and acute respiratory failure. *Clin. Sci. Mol. Med.* 1977; 52: 395-403.
65. Newman J.H., Neff T.A., Ziporin P. Acute respiratory failure associated with hypophosphatemia. *N. Engl. J. Med.* 1977; 296: 1101-1103.
66. Aubier M., Murciano D., Lecocguic Y., et al. Effect of hypophosphatemia on diaphragmatic contractility in patients with acute respiratory failure. *N. Engl. J. Med.* 1985; 313: 420-424.
67. Dhingra S., Solven F., Wilson A., McCarthy D.S. Hypomagnesemia and respiratory muscle power. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 129: 497-498.
68. Aubier M., Viires N., Piquet J., et al. Effects of hypocalcemia on diaphragmatic strength generation. *J. Appl. Physiol.* 1985; 58: 2054-2061.
69. Similowski T., Derenne J.P. Relations entre hypercapnie et hypoxémie des insuffisants respiratoires chroniques obstructifs (IRCO). *Rev. Mal. Respir.* 1988; 5: 373-380.
70. Stradling J.R. Hypercapnia during oxygen therapy in airway obstruction: a reappraisal. *Thorax* 1986; 41: 897-902.
71. Stephens N.L., Meyers J.L., Cherniack R.M. Oxygen, carbon dioxide, H⁺ ion and bronchial length-tension relationship. *J. Appl. Physiol.* 1968; 25: 376-383.
72. Astin T. The relationship between arterial blood saturation, carbon dioxide tension, and pH and airway resistance during 30% oxygen breathing in patients with chronic bronchitis with airways obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1970; 102: 382-387.
73. Libby D.M., Briscoe W.A., King T.K.C. Relief of hypoxia-related bronchoconstriction by breathing 30% oxygen. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981; 123: 171-175.
74. Derenne J.P. Méthodes d'investigation clinique des mécanismes régulateurs de la ventilation. *Bull. Eur. Physiopathol Respir* 1977; 13: 681-727.

75. Wagner P.D., Laravuso R.B., Uhl R.R., West J.B. Continuous distribution of ventilation-perfusion ratios in normal subjects breathing air and 100% O₂. *J. Clin. Invest.* 1974; 54: 54-68.
76. Dantzker D.R., Wagner P.D., West J.B. Instability of lung units with low V_A/Q ratios during O₂ breathing. *J. Appl. Physiol.* 1975; 38: 886-895.
77. Castaing Y., Manier G., Guenard H. Effect of 26% oxygen breathing on ventilation and perfusion distribution in patients with C.O.L.D. *Bull. Eur. Physiol. Respir.* 1985; 21: 17-23.
78. Eisner N.M., Jones N.A., Hughes J.M.B. Effect of 30% oxygen on local matching of perfusion and ventilation in chronic airways obstruction. *Clin. Sci. Mol. Med.* 1977; 53: 387-395.
79. Weitzenblum E., Loiseau A., Hirth C., Mirhom R., Rasaholin-Janahary J. Course of pulmonary hemodynamics in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1979; 75: 656-662.
80. Berger H.J., Matthay R.A. Noninvasive radiographic assessment of cardiovascular function in acute and chronic respiratory failure. *Am. J. Cardiol.* 1981; 47: 950-962.
81. Robotham J.L. Cardiovascular disturbances in chronic respiratory insufficiency. *Am. J. Cardiol.* 1981; 47: 941-949.
82. Berger H.J., Matthay R.A., Loke J., Marshall R.C., Gottschalk A., Zaret B.L. Assessment of cardiac performance with quantitative radionuclide angiocardiology: right ventricular ejection fraction with reference to findings in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Cardiol.* 1978; 41: 897-905.
83. Steele P., Ellis J.H., Vandyke D., Sutton F., Creagh E., Davies H. Left ventricular ejection fraction in severe chronic obstructive airways disease. *Am. J. Med.* 1975; 59: 21-28.
84. Weber K.T., Janicki J.S., Shroff S., Fishman A.P. Contractile mechanics and interaction of the right and left ventricles. *Am. J. Cardiol.* 1981; 47: 686-695.
85. Robotham J.L., Lixfeld W., Holland L., McGregor D., Bryan A.C., Rabson J. Effects of respiration on cardiac performance. *J. Appl. Physiol.* 1978; 44: 703-709.

86. Pepe P.E., Marini J.J. Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction. The auto-PEEP effect. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 126: 166-170.
87. Simonneau G., Escourrou P., Duroux P., Lockhart A. Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by nifedipine. *N. Engl. J. Med.* 1981; 304: 1582-1585.
88. Degaute O.P., Domenigretti J., Naeije R., Vincent J.L., Treyvaud D., Perret C. Oxygen delivery in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Effects of controlled oxygen therapy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981; 124: 26-30.
89. Miller W.F., Geumei A.M. Respiratory and pharmacological therapy in COPD. In: Petty T.L., ed. *Chronic obstructive pulmonary disease*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 1985; 205-338.
90. Schmidt G.A., Hall J.B. Acute on Chronic Respiratory Failure. Assessment and management of patients with COPD in the emergent setting. *JAMA* 1989; 261: 3444-3453.
91. Skorodin M.S. Pharmacologic management of obstructive lung disease. *Am. J. Med.* 1986; 81 (Suppl 5A): 8-15.
92. Flenley D.C. Should bronchodilators be combined in chronic bronchitis and emphysema? *British Med. J.* 1989; 295: 1160-1161.
93. Postma D.S. Inhaled therapy in COPD: what are the benefits? *Respir. Med.* 1991; 85: 447-449.
94. Karpel J.P., Pesin J., Greenberg D., Gentry E. A comparison of the effects of ipratropium bromide and metaproterenol sulphate in acute exacerbations of COPD. *Chest* 1990; 98: 835-839.
95. Gross N., Bankwala Z. Effects of an anticholinergic bronchodilator on arterial blood gases of hypoxemic patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136: 1091-1094.
96. Bone R., et al., for the Combivent Inhalation Aerosol Study. Combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. *Chest* 1994; 105: 1411-1419.

97. Guyatt G.H., Townsend M., Pugsley S.O., et al. Bronchodilators in chronic air-flow limitation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 1069-1074.
98. Jenne J.W. What role for theophylline therapy? *Thorax* 1994; 49: 97-100.
99. Ogilvie R.I. Clinical pharmacokinetics of theophylline. *Clin. Pharmacokinet.* 1978; 3: 267-293.
100. Hendeles L., Weinberger M. Slow release theophylline. Rationale and basis for product selection. *N. Engl. J. Med.* 1983; 308: 760-764.
101. Wanner A. Effects of methylxanthines on airway mucociliary function. *Am. J. Med.* 1985; 79 (Suppl 6A): 16-21.
102. Aubier M., Murciano D., Viires N., Lecocquic Y., Pariente R. Respiratory muscle pharmacotherapy. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1984; 20: 459-466.
103. Vaz Fragoso C.A., Miller M.A. Review of the clinical efficacy of theophylline in the treatment of chronic obstructive disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147 (Suppl): 40-47.
104. McKay S.E., Howie C.A., Thomson A.H., Whiting B., Addis G.J. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1993; 48: 227-232.
105. Thomas P., Pugsley J.A., Stewart J.H. Theophylline and salbutamol improve pulmonary function in patients with irreversible chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1992; 101: 160-165.
106. Albert R.K., Martin T.R., Lewis S.W. Controlled clinical trial of methylprednisolone in patients with chronic bronchitis and acute respiratory insufficiency. *Ann. Intern. Med.* 1980; 92: 753-758.
107. Hudson L.D., Monti C.M. Rationale and use of corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. *Med. Clin. N. Am.* 1990; 74: 661-690.
108. Niewoehner D.E., Erblnd M.L., Deupree R.H., Collins D., Gross N.J., Light R.W., et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1941-1947.

109. Emerman C.L., Connors A.F., Lukens W., May M.E., Efron B. Randomized controlled trial of methylprednisolone in the emergency treatment of acute exacerbations of COPD. *Chest* 1989; 95: 563-567.
110. Thompson W.H., Nielson C.P., Carvalho P., Charan N.B., Crowley J.J. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 407-412.
111. Zalacaín R. Antibioterapia en la reagudización de la EPOC. En: Caminero J., Fernández Fau L., eds. Actualizaciones SEPAR. Barcelona: J.R. Prous, S.A., 1995; 61-76.
112. Murphy T.F., Sethi S. State of the art: bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 1067-1083.
113. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P.W., Hershfield E.S., Harding G.K.M., Nelson N.A. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 196-204.
114. Ohi M., Nakashima M., Heki S., Kato M., Sagawa Y. Doxapram hydrochloride in the treatment of acute exacerbations of chronic respiratory failure. *Chest* 1978; 74: 453-454.
115. Reyes A., Lopes-Messa J.B., Alonso P. Almitrine in acute respiratory failure. Effects on pulmonary gas exchange and circulation. *Chest* 1987; 91: 388-393.
116. Castaing Y., Manier G., Guenard H. Improvement in ventilation-perfusion relationship by almitrine in patients with chronic obstructive pulmonary disease during mechanical ventilation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 134: 910-916.
117. Green L.H., Smith T.W. The use of digitalis in patients with pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1977; 87: 459-465.
118. Kirilloff L.H., Owens G.R., Rogers R.M., Mazzocco M.D. Does chest physical therapy work? *Chest* 1985; 88: 436-444.
119. Rossman C.M., Waldes R., Sampson D., Newhouse M.T. Effect of chest physiotherapy on the removal of mucus in patients with cystic fibrosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 126: 131-135.

120. Heffner J.E. Timing of tracheotomy in mechanically ventilated patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147: 768-771.
121. Slutsky A.S. Consensus conference on mechanical ventilation –January 28-30, 1993 at Northbrook, Illinois, USA. Part I. *Intensive Care Med.* 1994; 20: 64-79.
122. MacIntyre N.R. Respiratory function during pressure support ventilation. *Chest* 1986; 89: 677-683.
123. Brochard L., Harf A., Lorino H., Lemaire F. Inspiratory pressure support prevents diaphragmatic fatigue during weaning from mechanical ventilation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 139: 513-521.
124. Brochard L. Rua F., Lorino H., Lemaire F., Harf A. Inspiratory pressure support compensates for the additional work of breathing caused by the endotracheal tube. *Anesthesiology* 1991; 75: 739-745.
125. Fiastro J.F., Habib M.P., Quan S.F. Pressure support compensation for inspiratory work due to endotracheal tubes and demand continuous positive airway pressure. *Chest* 1988; 93: 499-505.
126. Stauffer J.L., Olson D.E., Petty D.L. Complications and consequences of endotracheal intubation and tracheotomy. *Am. J. Med.* 1981; 70: 65-75.
127. Moraña P., Trisancho A. Complicaciones asociadas a la ventilación mecánica. En: Herrera M., ed. *Iniciación a la ventilación mecánica. Puntos clave.* Edika Med. , Barcelona, 1997; 91-94.
128. Deutschman C.S., Wilton P., Sinow J., Dibbell D., Konstantinides F.N., Cerra F.B. Paranasal sinusitis associated with nasotracheal intubation: a frequently unrecognized and treatable source of sepsis. *Crit. Care med.* 1986; 14: 11-114.
129. Knodel A.R., Beekman J.F. Unexplained fevers in patients with nasotracheal intubation. *JAMA* 1982; 248: 868-870.
130. Torres A., Aznar R., Gatell J.M., Jiménez P., González J., Ferrer A., Celis R., Rodríguez-Roisín R. Incidence, risk and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 523-528.

131. Fagon J.Y., Chastre J., Hance A., Montravers P., Novara A., Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am. J. Med.* 1993; 94: 281-287.
132. Kingston G.W., Phang P.T., Leathley M.J. Increased incidence of nosocomial pneumonia in mechanically-ventilated patients with subclinical aspiration. *Am. J. Surg.* 1991; 161: 589-592.
133. Plington S.K. Complications of acute respiratory failure. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 137: 1463-1493.
134. Maunder R.J., Pierson D.J., Hudson L.D. Subcutaneous and mediastinal emphysema. *Arch. Intern. Med.* 1984; 144: 1447-1453.
135. Albelda S.M., Gefter V.B., Kelley M.A., Epstein D.M., Miller W.T. Ventilator-induced subpleural air cysts: clinical, radiographic, and pathologic significance. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 127: 360-365.
136. Slutsky A.S. Consensus conference on mechanical ventilation –January 28-30, 1993 at Northbrook, Illinois, USA. Part 2. *Intensive Care Med.* 1994; 20: 150-162.
137. Brown D.G., Pierson D.J. Auto-PEEP is common in mechanically ventilated patients: a study of incidence, severity, and detection. *Respiratory Care* 1988; 31: 1069-1074.
138. Benson M.S., Pierson D.J. Auto-PEEP during mechanical ventilation adults. *Respiratory Care* 1988; 33: 557-568.
139. Sassoon C.S., Te T.T. Mahutte CK, et al. Airway occlusion pressure: an important indicator for successful weaning in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 107-113.
140. Lemaire F., Teboul J., Cinotti L., Giotto G., Abrouk F. Steg G., Macquin-Mavier I., Zapol W.M. Acute left ventricular dysfunction during unsuccessful weaning from mechanical ventilation. *Anesthesiology* 69: 171-179.
141. Holliday J.E., Hyers T.M. The reduction of weaning time from mechanical ventilation using tidal volume and relaxation biofeedback. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141: 1214-1220.

142. Sahn S.A., Lakshminarayan S. Bedside criteria for discontinuation of mechanical ventilation. *Chest* 1973; 63: 1002-1005.
143. Tahvanainen J., Salmenpera M, Nikki P. Extubation criteria after weaning from intermittent mandatory ventilation and continuous positive airway pressure. *Crit. Care Med.* 1983; 11: 702-707.
144. Yang K.L., Tobin M.J. A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 1445-1450.
145. Swartz M.A., Marino P.L. Diaphragmatic strength during weaning from mechanical ventilation. *Chest* 1985; 88: 736-739.
146. Esen F., Denkel T., Telci L., Keseciougul J., Tutunvu A.S., Akpir K, Lachmann B. Comparison of pressure support ventilation (PSV) and intermittent mandatory ventilation (IMV) during weaning in patients with acute respiratory failure. *Adv. Exp. Med.* 1992; 323: 1523-1530.
147. Brochard L., Pluskwa F., Lemaire F. Improved efficacy of spontaneous breathing with inspiratory pressure support. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136: 411-415.
148. Hill N.S. Noninvasive ventilation. Does it work, for whom and how? *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147: 1050-1055.
149. Woollam C.H. The development of apparatus for intermitten negative pressure respiration. *Anaesthesia* 1976; 31: 537-547.
150. Woollam C.H. The development of apparatus for intermittent negative pressure respiration 1919-1976, with special reference to the development and uses of cuirass respirators. *Anaesthesia* 1976; 31: 666-685.
151. Braun N.M. Intermittent mechanical ventilation. *Clin. Chest Med.* 1988; 9: 153-162.
152. Meyer T.J., Hill N.S. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Ann. Intern. Med.* 1994; 120: 760-770.
153. Hill N.S. Clinical applications of body ventilators. *Chest* 1986; 90: 897-905.

154. Splaingard M.L., Frates R.C. Jr, Harrison G.M., Carter R.E. Jefferson L.S. Home positive-pressure ventilation: twenty years' experience. *Chest* 1983; 84: 376-382.
155. Weirs P.W., Le Coultre R., Dallinga O.T., Van Dijnl W., Meinesz A.F., Sluiter H.J. Cuirass respirator treatment of chronic respiratory failure in scoliotic patients. *Thorax* 1977; 32: 221-228.
156. Garay S.M., Turino G.M., Goldring R.M. Sustained reversal of chronic hypercapnia in patients with alveolar hypoventilation syndromes. Long-term maintenance with non-invasive nocturnal mechanical ventilation. *Am. J. Med.* 1981; 70: 269-274.
157. Goldstein R.S., Molotiu N., Skrastins R., Long S., de Rosie J., Contreras M., et al. Reversal of sleep-induced hypoventilation and chronic respiratory failure by nocturnal negative pressure ventilation in patients with restrictive ventilatory impairment. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 1049-1055.
158. Levy R.D., Bradley T.D., Newman S.L., Macklem P.T., Martin J.G. Negative pressure ventilation. Effects on ventilation during sleep in normal subjects. *Chest* 1989; 95: 95-99.
159. Ellis E.R., Bye P.T., Bruderer J.W., Sullivan C.E. Treatment of respiratory failure during sleep in patients with neuromuscular disease. Positive-pressure ventilation through a nose mask. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 148-152.
160. Hill N.S., Redline S., Carskadon M.A., Curran F.J., Millman R.P. Sleep-disordered breathing in patients with Duchenne Muscular Dystrophy using negative pressure ventilators. *Chest* 1992; 102: 1656-1662.
161. Scharf S.M., Feldman N.T., Goldman N.D., Haot H.Z., Bruce E., Ingram R.H. Vocal cord closure. A cause of upper airway obstruction during controlled ventilation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1978; 117: 391-397.
162. Sullivan C.E., Issa F.G., Berthon-Jones M., Eves L. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1: 862-865.

163. Kerby G.R., Mayer L.S., Pingleton S.K. Nocturnal positive pressure ventilation via nasal mask. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 738-740.
164. Bach J.R., Alba A., Mosher R., Delaubier A. Intermittent positive pressure ventilation via nasal access in the management of respiratory insufficiency. *Chest* 1987; 94: 168-170.
165. Ellis E.R., Grunstein R.R., Chan S., Bye P.T., Sullivan C.E. Noninvasive ventilatory support during sleep improves respiratory failure in kyphoscoliosis. *Chest* 1988; 94: 811-815.
166. Leger P., Jennequin J., Gerard M., Robert D. Home positive pressure ventilation via nasal mask for patients with neuromuscular weakness or restrictive lung or chest wall deformities. *Respiratory Care* 1989; 34: 73-77.
167. Strumpf D.A., Carlisle C.C., Millman R.P., Smith K.W., Hill N.S. An evaluation of the Respironics BiPAP bi-level CPAP device for delivery of assisted ventilation. *Respiratory Care* 1990; 35: 415-422.
168. Hill N.S., Eveloff S.E., Carlisle C.C., Goff S.G. Efficacy of nocturnal nasal ventilation in patients with restrictive thoracic disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 365-371.
169. Splaingard M.L., Frates R.C. Jr, Jefferson L.S., Rosen C.L., Harrison G.M. Home negative pressure ventilation: report of 20 years of experience in patients with neuromuscular disease. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1985; 66: 239-242.
170. Carroll N., Branthwaite M.A. Control of nocturnal hypoventilation by nasal intermittent positive pressure ventilation. *Thorax* 1988; 43: 349-353.
171. Heckmatt J.Z., Loh L., Dubowitz V. Night-time nasal ventilation in neuromuscular disease. *Lancet* 1990; 335: 579-581.
172. Waldhorn R.E. Nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation with bi-level positive airway pressure (BiPAP) in respiratory failure. *Chest* 1992; 101: 516-521.
173. Mohr C.H., Hill N.S. Long-term follow-up of nocturnal ventilatory assistance in patients with respiratory failure due to Duchenne-type muscular dystrophy. *Chest* 1990; 97: 91-96.

174. Branthwaite M.A. Noninvasive and domiciliary ventilation: positive pressure techniques. *Thorax* 1991; 46: 208-212.
175. Wynne J.W., Block A.J., Hemenway J., Hunt L.A., Flick M.R. Disordered breathing and oxygen desaturation during sleep in patients with chronic obstructive lung disease (COLD). *Am. J. Med.* 1979; 66: 573-579.
176. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxaemic chronic obstructive lung disease. *Ann. Intern. Med.* 1980; 93: 391-398.
177. Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; 1: 681-686.
178. Zibrak J.D., Hill N.S., Federman E.C., Kwa S.L., O'Donnell C. Evaluation of intermittent long-term negative-pressure ventilation in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 138: 1515-1518.
179. Celli B., Lee H., Criner G., Bermudez M., Rassulo J., Gilmartin M., et al. Controlled trial of external negative pressure ventilation in patients with severe airflow limitation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: 1251-1256.
180. Elliot M.W., Simonds A.K., Carroll M.P., Wedzicha J.A., Branthwaite M.A. Domiciliary nocturnal nasal positive pressure ventilation in hypercapnic respiratory failure due to chronic obstructive lung disease: effects on sleep and life quality. *Thorax* 1992; 47: 342-348.
181. Strumpf D.A., Millman R.P., Carlisle C.C., Graton L.M., Ryan S.M., Erickson A.D., et al. Nocturnal positive-pressure ventilation via nasal mask in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 144: 1234-1239.
182. Meecham Jones D.J., Paul E.A., Jones P.W., Wedzicha J.A. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared to oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 538-544.

183. Lin C.C. Comparison between nocturnal nasal positive pressure ventilation combined with oxygen therapy and oxygen monotherapy in patients with severe COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 353-358.
184. Casanova C., Tost L., Soriano E., Abreu J., Hernández M.C., Velasco M.V. Ventilación nasal nocturna con BiPAP en la EPOC severa en fase estable (resumen). *Arch. Bronconeumol.* 1997; 33: 6.
185. Martín J.G., Shore S., Engel L.A. Effect of continuous positive airway pressure on respiratory mechanics and pattern of breathing in induced asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 126: 812-817.
186. Schivaram U., Miro A.M., Cash M.E., et al. Cardiopulmonary responses to continuous positive airway pressure in acute asthma. *J. Crit. Care* 1993; 8: 87-92.
187. Bersten A.D., Holt A.W., Vedig A.E., Skowronski G.A., Baggley C.J. Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 1825-1830.
188. Lapinski S.E., Mount D.B., Mackey D., Grossman R.F. Management of acute respiratory failure due to pulmonary edema with nasal positive pressure support. *Chest* 1994; 105: 229-231.
189. Gachot B., Clair B., Wolff M., Regnies B., Vachon F. Continuous positive airway pressure by face mask or mechanical ventilation in patients with human immunodeficiency virus infection and severe *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Intens. Care Med.* 1992; 18: 155-159.
190. Ambrosino N., Rubini F., Gallegari G., Nava S., Fracchia C. Noninvasive mechanical ventilation in the treatment of infectious complications of lung transplantation. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1994; 49: 311-314.
191. Meduri G.U., Conoscenti C.C., Menashe P., Nair S. Noninvasive face mask ventilation in patients with acute respiratory failure. *Chest* 1989; 95: 865-870.
192. Brochard L., Isabey D., Piquet J., Amaro P., Mancebo J., Messadi A.A., et al. Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 1523-1530.

193. Meduri G.U., Abou-Shala N., Fox R.C., Jones C.B., Leeper K.V., Wunderink R.G. Noninvasive face mask mechanical ventilation in patients with acute hypercapnic respiratory failure. *Chest* 1991; 100: 445-454.
194. Marino W. Intermittent volume cycled mechanical ventilation via nasal mask in patients with respiratory failure due to COPD. *Chest* 1991; 99: 681-684.
195. Pennock B.E., Kaplan P.D., Carli B.W., Sabangan J.S., Magovern J.A. Pressure support ventilation with a simplified ventilatory support system administered with a nasal mask in patients with respiratory failure. *Chest* 1991; 100: 1371-1376.
196. Chevrolet J.C., Jolliet P., Abajo B., Toussi A., Louis M. Nasal positive pressure ventilation in patients with acute respiratory failure. Difficult and time-consuming procedure for nurses. *Chest* 1991; 100: 775-782.
197. Foglio C., Vitacca M., Quadri A., Scalvini S., Marangoni S., Ambrosino N. Acute exacerbations in severe COLD patients. Treatment using positive pressure ventilation by nasal mask. *Chest* 1992; 101: 1533-1538.
198. Benhamou D., Girault C., Faure C., Portier F., Muir J.F. Nasal mask ventilation in acute respiratory failure. Experience in elderly patients. *Chest* 1992; 102: 912-917.
199. Vitacca M., Rubini F., Foglio K., Scalvini S., Nava S., Ambrosino N. Noninvasive modalities of positive pressure ventilation improve the outcome of acute exacerbations in COLD patients. *Intensive Care Med.* 1993; 19: 450-455.
200. Fernández R., Blanch Ll., Valles J., Baigorri F., Artigas A. Pressure support ventilation via face mask in acute respiratory failure in hypercapnic COPD patients. *Intensive Care Med.* 1993; 19: 456-461.
201. Mancebo J., Benito S., Net A. Efectos de la ventilación con presión de soporte con máscara facial en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica en descompensación aguda. *Med. Clin. (Barc.)* 1994; 102: 641-646.
202. Ambrosino N., Foglio K., Rubini F., Clini E., Nava S., Vitacca M. Non-invasive mechanical ventilation in acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease: correlates for success. *Thorax* 1995; 50: 755-757.

203. Wysocki M., Tric L., Wolff M.A., Millet H., Herman B. Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. A randomised comparison with conventional therapy. *Chest* 1995; 107: 761-768.
204. Meduri G.U., Turner R.E., Abou-Shala N., Wunderink R., Tolley E. Noninvasive positive pressure ventilation via face mask. First-line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. *Chest* 1996; 109: 179-193.
205. Brochard L. Mancebo J., Wysocki M., Lofaso F., Conti G., Rauss A., Simonneau G., Benito S., et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 817-822.
206. Kramer N., Meyer T.J., Meharg J., Cece R.D., Hill N.S. Randomized, prospective trial of non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 1799-1806.
207. Çelikel T., Sungur M., Ceyhan B., Karakurt S. Comparison of non-invasive positive pressure ventilation with standard medical therapy in hypercapnic acute respiratory failure. *Chest* 1998; 114: 1636-1642.
208. Barbé F., Agustí A.GN. Ventilación nasal en la EPOC agudizada. *Arch. Bronconeumol.* 1994; 30: 475-476.
209. Wedzicha J.A. Non-invasive ventilation for exacerbations of respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51 (Suppl 2): S35-S39.
210. Bott J., Carroll M.P., Conway J.H., Keilty S.E.J., Ward E.M., Brown A.M., et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993; 341: 1555-1557.
211. Barbé F., Togores B., Rubi M., et al. Noninvasive ventilatory support does not facilitate recovery from acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 1240-1245.
212. Plant P.K., Owen J.L., Elliot M.W. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355:1931-1935.

213. Jasmer R.M., Luce J.M., Matthay M.A. Noninvasive positive pressure ventilation for acute respiratory failure. Underutilized or overrated? *Chest* 1997; 111: 1672-1678.
214. Appendini L., Patessio A., Zanaboni S., et al. Physiologic effects of positive end-expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 1069-1076.
215. Rosenberg J.I., Goldstein R.S. Noninvasive positive pressure ventilation. A positive view in need of supportive evidence. *Chest* 1997; 111: 1479-1481.
216. Barberá JA, Peces-Barba G, Agustí AGN, Izquierdo JL, Monsó E, Montemayor T, et al. Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 297-316.
217. Ram FSF, Picot J, Lightowler J, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
218. Jeffrey A.A., Warren P.M., Flenley D.C. Acute hypercapnic respiratory failure in patients with chronic obstructive lung disease: risk factors and use of guidelines for management. *Thorax* 1992; 47: 34-40.
219. Recomendaciones SEPAR. Normativa para la espirometría forzada. Ed. Doyma. Barcelona, 1985.
220. Kamburoff P.L., Woitowitz H.J. Prediction os spirometry indices. *Br J Dis Chest*, 1972; 81.
221. Dubois A.B., Botelho S.Y., Bedell G.N., Marshall R., Comroe J.H.Jr. A rapid plethysmographic method for measuring thoracic gas volume: a comparison with a nitrogen washout in normal subjects. *J Clin Invest* 1956; 35: 322-329.
222. Goldman H.I., Becklake M.R. Respiratory function test. Normal values at median altitudes and the prediction of normal results. *Am Rev Tuberc* 1959; 79: 457-467.

223. Recomendaciones SEPAR. Normativa sobre gasometría arterial. Ed. Doyma. Barcelona, 1987.
224. Rodríguez E., Díaz M., Castillo J., Montemayor T., Ramis P., Verano A. Valores gasométricos normales en nuestro laboratorio, su relación con otros parámetros de la exploración funcional respiratoria. *Arch Bronconeumol* 1976; 12: 68-72.
225. Black L.F., Hyatt R.E. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis* 1969; 99: 696-702.
226. Bardi G., Pierotello R., Desideri M., Valdisserrri L., Bottai M., Palla A. Nasal ventilation in COPD exacerbations: early and late results of a prospective, controlled study. *Eur Respir J* 2000; 15: 98-104.
227. Soo Hoo G.W., Santiago S., Williams A.J. Nasal mechanical ventilation for hypercapnic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease: determinants of success and failure. *Crit Care Med* 1994; 22: 1253-1261.
228. Plant P.K., Owen J.L., Elliot M.W. Non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: long term survival and predictors of in-hospital outcome. *Thorax* 2001; 56: 708-712.
229. Confalonieri M., Aiolfi S., Gandola L., Scartabellati A., Della Porta R., Parigi P. Severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease treated with BiPAP by nasal mask. *Respiration* 1994; 61: 310-316.
230. Liesching T., KwoK H., Hill N.S. Acute applications of non-invasive positive pressure ventilation. *Chest* 2003; 124: 699-713.
231. Diaz O., Iglesia R., Ferrer M., Zabala E., Santos C., Wagner P.D., Roca J., Rodríguez-Roisin R. Effects of noninvasive ventilation on pulmonary gas exchange and hemodynamics during acute hypercapnic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1840-1845.
232. Poponick J.M., Renston J.P., Bennett R.P., Emerman C.L. Use of a ventilatory support system (BiPAP) for acute respiratory failure in the emergency department. *Chest* 1999; 116: 166-171.

233. Martin T.J., Hovis J.D., Constantino J.P., et al. A randomised, prospective evaluation of non-invasive ventilation for acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 807-813.
234. Shneerson J. The changing role of mechanical ventilation in COPD. *Eur Respir J*. 1996; 19: 393-398.
235. Moretti M., Cilione C., Tampieri A., Fracchia C., Marchioni A., Nava S. Incidence and causes of non-invasive mechanical ventilation failure after initial success. *Thorax* 2000; 55: 819-825.
236. Fernández Guerra J, López-Campos Bodineau JL, Perea-Milla López E, Pons Pellicer J, Rivera Irigoín R, Moreno Arrastio LF. Metaanálisis de la eficacia de la ventilación no invasiva en la exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Med Clin (Barc)* 2003; 120 (8):281-286.
237. Elliott M.W., Confalonieri M., Nava S. Where to perform noninvasive ventilation? *Eur Respir J* 2002; 19: 1159-1166.
238. Doherty M.J., Greenstone M.A. Survey of non-invasive ventilation (NIPPV) in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the UK. *Thorax* 1998; 53: 863-866.
239. Brochard L., Mancebo J., Elliott M.W. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2002; 19: 712-721.
240. Elliott M.W. Non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a new gold standard? *Intensive Care Med* 2002; 28: 1691-1694.
241. Confalonieri M., Potena A., Carbone G., et al. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia: a prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1585-1591.
242. Flenley D.C. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med* 1985; 6: 651-661.

243. Sturani C., Galavotti V., Scarduelli C., Sella D., Rosa A., Cauzzi R., Buzzi G. Acute respiratory failure due to severe obstructive sleep apnoea syndrome, managed with nasal positive pressure ventilation. *Monaldi Arch Chest Dis* 1994; 49: 558-560.
244. Plant P.K., Owen J., Elliott M.W. 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* 2000; 55: 550-554.
245. Ambrosino N, Corrado A. Obstructive pulmonary disease with acute respiratory failure. *Europ Respir Mon* 2001; 16: 11-32.
246. Corrado A., Gorini M., Ginnani R. Et al. Negative pressure ventilation versus conventional mechanical ventilation in the treatment of acute respiratory failure in COPD. *Eur Respir J* 1998; 12: 519-525.
247. American Thoracic Society. International consensus conferences in intensive care medicine: non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 283-291.
248. MacIntyre N., Nishima M., Usada Y., Tokioka H., Takezawa J., Shimada Y. The Nagoya conference on system design and patient-ventilator interactions during pressure support ventilation. *Chest* 1990; 97: 1463-1466.
249. Calderini E., Confalonieri M., Puccio P.G., Francavilla N., Stella L., Gregoretto C. Patient-ventilator asynchrony during noninvasive ventilation: the role of expiratory trigger. *Intensive Care Med* 1999; 25: 114-120.
250. Jubran A., Van de Graffe W.B., Tobin M.J. Variability of patient-ventilator interaction with pressure support ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 129-136.
251. Vitacca M., Clini E., Pagani M., Bianchi L., Rossi A., Ambrosino N. Physiologic effects of early administered mask PAV (proportional assist ventilation) in patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2000; 28: 1791-1797.

252. Girault C., Richard J.C., Chevron V., Tamion F., Pasquis P., Leroy J., Bonmarchand G. Comparative physiologic effects of non-invasive assist-control and pressure support ventilation in acute hypercapnic respiratory failure. *Chest* 1997; 111: 1639-1648.
253. Meechan Jones D.J., Paul E.A., Grahame-Clark C., Wedzicha J.A. Nasal ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: effect of ventilator mode on arterial blood gas tensions. *Thorax* 1994; 49: 1222-1224.
254. Bunburaphong T., Imaka H., Nishimura M., Hess D., Kacmarek R.M. Performance characteristics of bilevel pressure ventilators: a lung model study. *Chest* 1997; 11: 1050-1060.
255. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax* 2002; 57: 192-211.
256. Mehta S., Hill N.S. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 540-577.
257. Ferguson G.T., Gilmartin M. CO₂ rebreathing during BiPAP ventilatory assistance. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1126-1135.
258. Lofaso F., Brochard L., Touchard D., Hang T., Harf A., Isabey D. Evaluation of carbon dioxide rebreathing during pressure support ventilation with BiPAP devices. *Chest* 1995; 108: 772-778.
259. Kacmarek R.M. NIPPV: patient-ventilator synchrony, the difference between success and failure? *Intensive Care Med* 1999; 25: 645-647.
260. Ambrosino N. Noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure. *Eur Respir J* 1996; 9: 795-807.
261. Navalesi P., Fanfulla F., Frigeiro P., Gregoretto C., Nava S. Physiologic evaluation of noninvasive mechanical ventilation delivered with three types of masks in patients with chronic hypercapnic respiratory failure. *Chest* 2000; 28: 1785-1790.
262. Kwok H.M.J., Cece R., et al. Controlled trial of oronasal versus nasal mask ventilation in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2003; 31: 468-473.

263. Sinuff T.C.D., Cook D., Randall J., et al. Noninvasive positive-pressure ventilation: a utilization review of use in a teaching hospital. *Can Med Assoc J* 2000; 163: 969-973.
264. Hill N.S. Complications of non-invasive positive pressure ventilation. *Respir Care* 1997; 42: 432-442.
265. Wood K.A., Lewis L., Von Harz B., Kollef M.H. The use of non-invasive positive pressure ventilation in the emergency department: results of a randomised clinical trial. *Chest* 1998; 113: 1339-1346.
266. Grupo de trabajo-Conferencia de Consenso sobre EPOC. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2003; 39 (Supl 3): 7-47.
267. Dikensoy O, Ikidag B, Filiiz A, Bayram N. Comparison of non-invasive ventilation and standard medical therapy in acute hypercapnic respiratory failure: a randomised controlled trial at a tertiary health centre in SE Turkey. *Int J Clin Pract* 2002; 56 (2): 85-88.
268. Chevrolet J.C., Jollet P., Abajo B., Toussi A., Louis M. Nasal positive pressure ventilation in patients with acute respiratory failure. Difficult and time-consuming procedure for nurses. *Chest* 1991; 100: 775-782.
269. Carrey Z., Gottfried S.B., Levy R.D. Ventilatory muscle support in respiratory failure with nasal positive pressure ventilation. *Chest* 1990; 97: 150-158.
270. Aldrich T.K., Hendler J.M., Vizioli L.D. et al. Intrinsic positive end expiratory pressure in ambulatory patients with airways obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 845-849.
271. De Lucas P., Tarancon C., Puente L., Rodríguez C., Tatay E., Monturiol J.M. Nasal continuous positive airway pressure in patients with COPD in acute respiratory failure. *Chest* 1993; 104: 1694-1697.
272. Thys F, Roeseler J, Reynaert M, Liistro G, Rodenstein D. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure: a prospective randomised placebo-controlled trial. *Eur Respir J* 2002; 20: 545-555.

DANIEL DEL CASTILLO OTERO
VENTILACION NO INVASIVA POR SOPORTE DE PRESION (BIPAP)
EN EL PACIENTE CON EPOC EN INSUFICIENCIA RESPIRATORIA
AGUDA HIPOXCANICA SOBRESAUCENTE CON VALPE

21
~~_____~~
Presidente,

DICIEMBRE
~~_____~~
Lay

2004
~~_____~~
