

Treball de recerca. Curs 2010-2011. Convocatòria de Setembre.

Autora: Marta Ortiz Hernández.

**FACTORS DE FRACÀS DE LA VENTILACIÓ MECÀNICA
NO INVASIVA EN MALALTS CRÍTICS AMB
INSUFICIÈNCIA RESPIRATÒRIA AGUDA HIPOXÈMICA
*de novo.***

Departament de Medicina- Universitat Autònoma de Barcelona.

Direcció: Dr. Antoni Artigas Raventós/Dr. Jordi Vallés Daunis.

ÍNDEX **Pàgina**

Resum.....3

Introducció.....4

Material i mètodes.....7

Resultats.....8

Taules i gràfiques.....10

Discussió.....13

Conclusions.....16

Bibliografia.....17

Resum.

Introducció: Es defineix hipoxèmia *de novo* com la insuficiència respiratòria aguda hipoxèmica de causa diferent a l'agudització hipercàpnica i de l'edema agut de pulmó. L'ús de la ventilació mecànica no invasiva (VNI) en el maneig de la hipoxèmia "de novo" és controvertit ja que sembla que quan la VNI fracassa i els malalts requereixen intubació, augmenta la mortalitat. En canvi, si l'evolució amb VNI és favorable, la mortalitat és molt baixa.

Objectiu: Identificar els factors involucrats en el fracàs de la VNI.

Pacients i mètodes: Estudi retrospectiu dels malalts que van ingressar durant el 2008-2009 amb diagnòstic d'insuficiència respiratòria hipoxèmica *de novo* i tractats amb VNI (N= 35). Es defineixen dos grups: a) èxit de la VNI, si l'evolució era favorable i no requerien intubació o b) fracàs de la VNI, si es va requerir intubació. Es recullen variables clíniques abans d'iniciar la VNI i a les 2 hores. Es comparen els dos grups amb la U de Mann-Whitney.

Resultats: La VNI fracassa en un 57% dels nostres malalts, un 83% en el cas de SDRA. La saturació per pulsioximetria menor (SpO₂) i uns majors requeriments de FiO₂ abans d' iniciar la VNI suggereixen manca de resposta a la VNI. A les 2 hores de VNI, la taquipnea i uns majors requeriments de FiO₂ també s'associa de forma significativa al fracàs de la VNI. Aquest grup presenta més infeccions nosocomials respiratòries, més dies d'ingrés a UCI i major mortalitat que el grup d'èxit.

Introducció.

La insuficiència respiratòria aguda (IRA) és el fracàs del sistema respiratori per a realitzar l'intercanvi gasós, instaurada de forma ràpida. El diagnòstic de la IRA és gasomètric.

Segons el mecanisme fisiopatològic que desencadena la IRA, es divideix en IRA hipoxèmica i en IRA hipercàpnica:

La IRA hipoxèmica és conseqüència final de múltiples patologies, però segons les indicacions de VNI es poden dividir en cinc grups:

- Edema agut de pulmó (EAP) cardiogènic,
- Agudització asmàtica,
- Immunosuprimits,
- Fracàs de l'extubació.
- Hipoxèmia *de novo*: És la insuficiència respiratòria aguda hipoxèmica de causa diferent de agudització hipercàpnica i de l'edema agut de pulmó. Els grups més importants són la pneumònia, el síndrome de distrès respiratori de l'adult (SDRA), i durant el període post-operatori.

En canvi, la IRA hipercàpnica generalment reflexa una agudització d'una insuficiència respiratòria crònica en un malalt amb patologia respiratòria crònica coneguda com ara l'enfermetat pulmonar crònica obstructiva (EPOC) o patologia neuromuscular.

El tractament de la IRA es basa en dos pilars: per una banda, cal iniciar el tractament de la causa que l'ha desencadenat (com antibiòtic si és una pneumònia o broncodilatadors si és una agudització asmàtica), i d'altra banda mesures de suport mentre no es reverteix el procés subjacent. La principal mesura de suport és la oxigenoteràpia, i si el malalt ho precisa, suport ventilatori amb ventilació mecànica. La ventilació mecànica invasiva és el suport ventilatori complet mitjançant intubació orotraqueal i connexió a un respirador per a substituir la funció respiratòria.

La ventilació no invasiva (VNI) és un mètode de suport ventilatori que no requereix establir una via aèria artificial. S'usa una interfase (mascareta orofacial, facial, o casc) que connecta al respirador on es genera pressió positiva durant la inspiració i l'expiració per a facilitar la ventilació. Es disminueix, per tant, la càrrega de treball respiratori que ha de realitzar el malalt mentre amb el tractament mèdic es millora la capacitat respiratòria i es reverteix la causa que l'ha portat a la IRA¹.

Donat que no precisa d' IOT, s'associa a menys complicacions en relació a la inserció del tub com a les relacionades a la via aèria artificial (lesions traqueals i glòtiques,

infeccions respiratòries i pneumònies, complicacions de la pròpia tècnica de la intubació, requeriments de sedació i malestar)².

Per aquest motiu, l'interès en aquesta tècnica ha crescut de forma exponencial³ en els últims 20 anys, i s'ha anat acumulant una extensa evidència sobre els seus usos i aplicacions: La VNI és indiscutiblement el tractament de primera línia per a les aguditzacions de la insuficiència respiratòria crònica⁴, ja que disminueix la necessitat d'IOT, disminuint així la mortalitat i els dies d'ingrés. Pel que fa a la IRA hipoxèmica, un grau d'evidència similar afavoreix l'ús de la VNI en l'edema agut de pulmó⁵. L'evidència apunta a que els malalts immunosuprimits⁶ també es beneficien del tractament amb VNI, per l'alt risc de complicacions infeccioses que s'associen a la intubació.

En la hipoxèmia *de novo*, l'evidència és més controvertida⁷. El terme IRA hipoxèmica *de novo* s'utilitza per a descriure els malalts sense hipercàpnia i amb IRA de causa diferent a l'EAP cardiogènic. Donat que és un grup molt heterogeni de malalts, el benefici del tractament amb la VNI en les diferents patologies que desemboquen en hipoxèmia *de novo* no és clar⁷. L'evidència no és gens concloent però alguns estudis^{8,9,10} apunten que la taxa de fracàs de la VNI, requerint IOT i ventilació mecànica, és molt alta en els pacients amb pneumònia i SDRA, en malalts amb un score de gravetat SAPS II més elevat, i també en els més hipoxèmics. En aquestes patologies l'efecte de la VNI pot ser inclús negatiu, augmentant la mortalitat però en el grup on la VNI té èxit la mortalitat podria ser molt baixa⁸.

Per tant, molts malalts amb hipoxèmia *de novo* fracassen amb la VNI: necessiten intubació i això s'associa a una elevada mortalitat. Aquesta mortalitat pot ser deguda a una relació causal (si el fracàs de la VNI contribueix a la mort), però també podria ser un confusor si el fracàs de la VNI només és un marcador de major severitat de la malaltia. Quan s'ajusta segons la gravetat en els diferents estudis^{8,9,10} el fracàs de la VNI es manté com a factor de risc independent de mortalitat.

Seria necessari doncs detectar de forma precoç quins malalts es beneficiaran de la VNI i quins no, per evitar l'excés de mortalitat en aquest grup on fracassa la VNI ja que la detecció de factors predictors de la resposta poden guiar els clínics a triar entre la VNI i la intubació.

Aquest estudi retrospectiu intenta generar alguna hipòtesi sobre possibles predictors del fracàs de la VNI, intentant detectar possibles factors que alertin de forma precoç

del fracàs de la VNI. També reflexa l'ús de la VNI en la nostra unitat de crítics, a un centre hospitalari universitari, per a aquesta indicació tan controvertida. A més, permet estimar si els resultats obtinguts en els últims estudis són reproduïbles en la nostra pràctica diària, en malalts no seleccionats.

Pacients i mètodes.

Es va realitzar un estudi observacional retrospectiu dels 35 malalts admesos a la nostra unitat de cures intensives durant el gener del 2008 al desembre del 2009 que van rebre VNI sota el diagnòstic de hipoxèmia *de novo*.

Definició d'hipoxèmia *de novo*: insuficiència respiratòria aguda hipoxèmica de causa diferent de agudització hipercàpnica i de l' edema agut de pulmó.

Es tracta de una unitat de cures intensives polivalent amb 26 llits (16 llits de UCI i 10 llits de semicrítics), en un hospital universitari. El ratio enfermera-pacient és de 1:2 a UCI i 1:4 a semicrítics.

Es van excloure els pacients amb ordres de no intubar. L'inici de la VNI i la indicació de intubació es va indicar segons el criteri del facultatiu responsable del pacient. Tots els malalts es van ventilar amb el respirador de VNI BiPAP; Respironics (Murrysville, PA).

Es van identificar dos grups segons la resposta a la VNI: el grup d'èxit de la VNI, on els malalts van evolucionar de forma favorable i finalment no van requerir intubació, i el grup de fracàs de la VNI amb els malalts que finalment van requerir intubació.

Es van recollir variables demogràfiques (edat i sexe), l'etiologia de la hipoxèmia, scores de gravetat a l' ingrés (SAPS II i SOFA) i paràmetres analítics i fisiològics just abans i a les dues hores des de l'inici de la VNI (freqüència respiratòria (FR), pulsioximetria (SpO₂), pH, FiO₂, hores totals de VNI, episodis d'infecció respiratòria nosocomial, dies d' ingrés a la UCI (LOS) i la mortalitat a UCI.

Estadística: Les variables es mostren com la mitja \pm desviació estàndar. Les variables contínues es comparen els dos grups amb la U de Mann-Whitney (test no paramètric) considerant significativa una $p < 0,05$.

Resultats.

Es va iniciar VNI com a tractament de la insuficiència respiratòria hipoxèmica de novo en 35 malalts durant el 2008-2009. La mitjana d'edat dels nostres pacients va ser 65 anys \pm 18 anys, amb un 34% de dones i un 66% d'homes. L'etiologia de la hipoxèmia *de novo* en els nostres malalts va ser: en 12 malalts per SDRA, en 13 malalts per neumònia, en 4 malalts per atelectàssia, 1 malalt per embolisme gasós, 1 per afectació pulmonar metastàsica i en 4 per contussió pulmonar (figura 1).

A la taula 1 es recullen les principals variables clíniques i fisiològiques abans i a les dues hores després d'iniciar la VNI. Un 43% dels malalts (n =15) va evolucionar de forma favorable amb la VNI. Els 20 pacients restants (un 57%) van presentar fracàs de la VNI, requerint intubació i ventilació mecànica.

Abans d'iniciar la VNI el grup de fracàs presentava una SpO₂ significativament menor (88 \pm 9% vs 94 \pm 4%, p=0,035) i uns requeriments de FiO₂ significativament majors (67 \pm 20% vs 53 \pm 20%, p= 0,008). És a dir, el grup fracàs tenien una hipoxèmia més severa a l'inici de la VNI.

A les 2 hores de VNI, el grup de fracàs de la VNI mantenien una freqüència respiratòria major (28 \pm 8 rpm vs 21 \pm 5 rpm, p<0,008) i necessitaven una FiO₂ major (61 \pm 18% vs 45 \pm 12%, p=0,005), també significatiu.

Els malalts del grup fracàs van rebre menys hores de VNI (17 \pm 19 hores), mentre que el grup èxit va rebre 25 \pm 17 hores (p= 0,034). A més de menor durada de la VNI, el grup de fracàs va patir més infeccions nosocomials respiratòries (30% vs 0%, p=0,020) i van tenir una estança a UCI més llarga (20 \pm 19 dies vs 6 \pm 3 dies, p=0,001).

El grup de fracàs de la VNI va presentar una mortalitat major que en el grup d'èxit (49% vs 13%, p=0,049).

No es van observar diferències significatives en els scores de gravetat basals (SAPS II i SOFA), malgrat sí s'aprecia una tendència de un SOFA major en el grup fracàs (p=0,059).

A la figura 2 s'analitza la resposta a la VNI segons l'etiologia de la hipoxèmia: Entre els malalts amb SDRA, el 83% van requerir intubació per fracàs de la VNI mentre que només un 17% van evolucionar de forma favorable amb la VNI (83% vs 17%, $p < 0,05$). En canvi, no es van detectar altres diferències significatives en el subgrup de pneumònies ni en el grup d'altres.

Taules i figures.

Taula 1: Variables clíniques i fisiològiques abans i a les dues hores després d'iniciar la VNI

	ÈXIT (N=15)	FRACÀS (N=20)	P
SAPS II	30 ± 8	41 ± 9	NS
SOFA	4 ± 3	5 ± 2	0,059
FR abans (rpm)	25 ± 6	29 ± 7	NS
SpO ₂ abans (%)	94 ± 4	88 ± 9	0,035
FiO ₂ abans (%)	53 ± 20	67 ± 20	0,029
FR 2 hores després (rpm)	21 ± 5	28 ± 8	0,008
SpO ₂ 2 hores després (%)	95 ± 2	94 ± 3	NS
FiO ₂ 2 hores després (%)	45 ± 12	61 ± 18	0,005
Hores totals de VNI	25 ± 17	17 ± 19	0,034
Infecció respir. nosocomial (%)	0	30	0,020
LOS UCI	6 ± 3	20 ± 19	0,001
Mortalitat	13	45	0,049

Figura 1: Etiologia de la insuficiència respiratòria hipoxèmica.

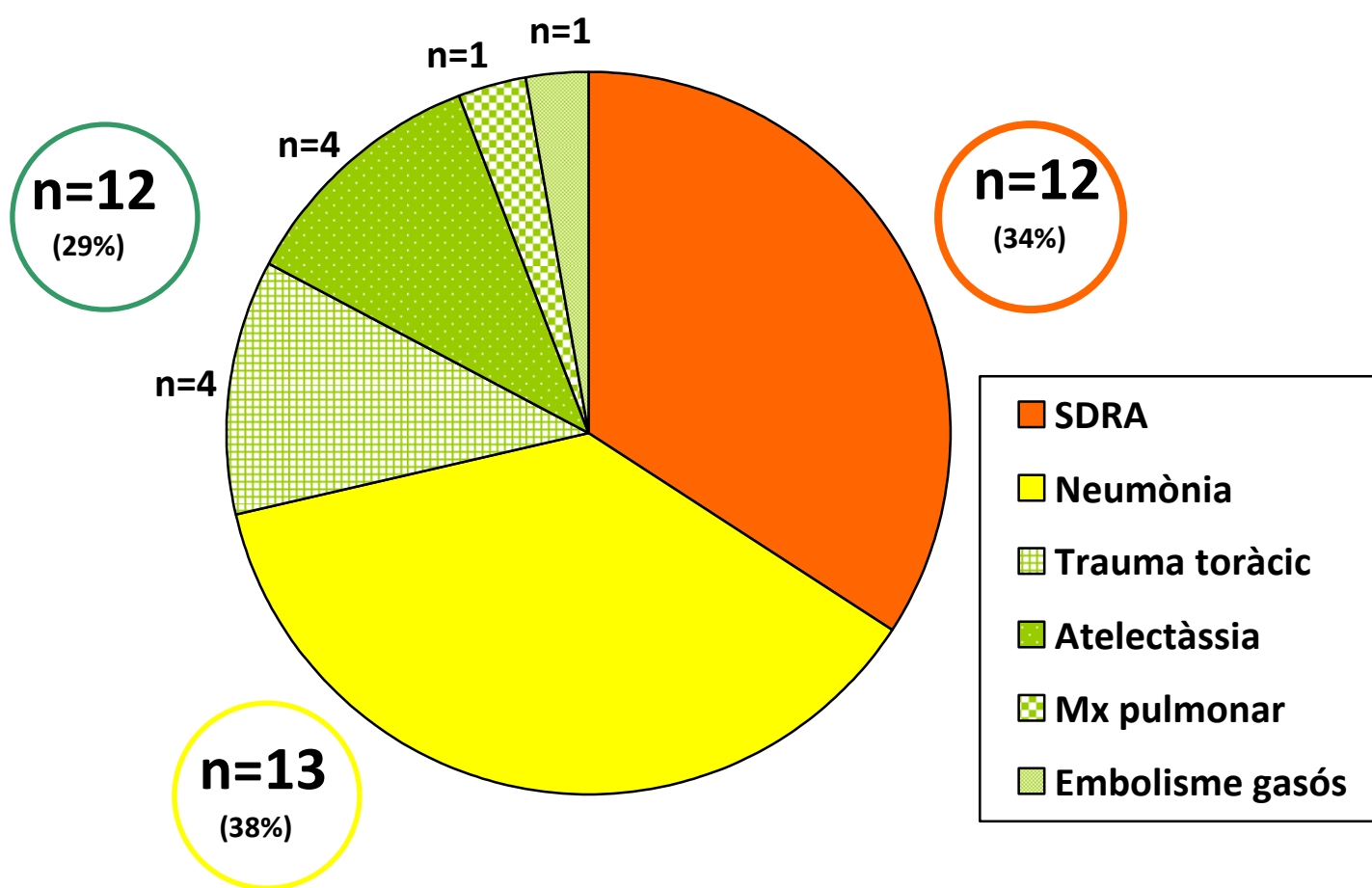
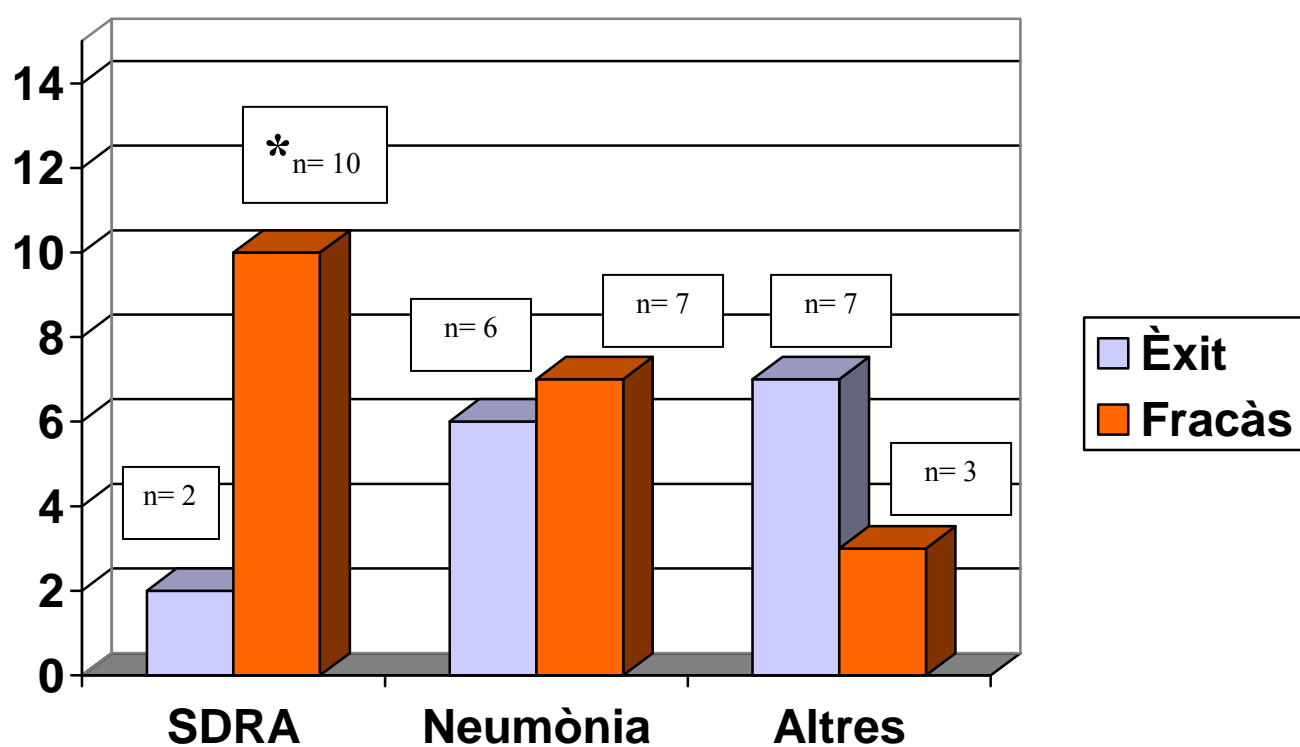


Figura 2 : Resposta a la VNI segons l'etiologia de la hipoxèmia.



* $p < 0,05$.

Altres: Trauma toràcic (n=4), atelectàssia (n=4), metàstasi pulmonar (n=1), embòlia grassa (n=1)

Discussió.

Les troballes del nostre estudi suggereixen que en més de la meitat dels casos no s'evita la intubació, especialment en els malalts amb SDRA i en els més hipoxèmics a l'inici del tractament amb VNI. Aquests malalts van tenir una mortalitat més elevada, més infeccions respiratòries nosocomials i un ingrés a UCI més perllongat.

Segons la literatura prèvia, la resposta a la VNI en la hipoxèmia *de novo* és irregular. L'èxit o fracàs de la VNI depèn de diversos factors^{2, 11}, principalment de la patologia subjacent que causa la hipoxèmia (tenint en compte la gravetat de la mateixa i el temps de resolució d'aquesta patologia), però també de la localització on s'administra la VNI (urgències, planta o UCI) i de l'experiència de l'equip responsable del malalt. Sembla que els resultats positius d'aquesta indicació de VNI¹² es difuminen quan s'estudien els diferents subgrups¹⁰. Això és degut a l'heterogeneïtat de les diferents patologies, que fa difícil discernir en quins malalts és segur l'ús de la VNI i en quins malalts s'associa a un augment de mortalitat.

Un 57% dels nostres malalts (n=20) van fracassar, principalment els malalts amb SDRA, on van fracassar en un 83% dels casos. Els malalts que ingressaren per pneumònia van fracassar aproximadament en un 50% dels casos. Aquestes dades reproduïxen els estudis previs: Confalonieri et al¹³ va estudiar una població amb IRA secundària a pneumònia, i va objectivar que en l'anàlisi per subgrups només els malalts hipercàpnics es beneficiaven d'una resposta favorable a la VNI, i no els hipoxèmics. Aquesta troballa també es va reproduir en un estudi posterior de Jolliet¹⁴, on la taxa de fracàs per a malalts no hipercàpnics amb pneumònia va arribar a ser fins el 66%. Rana et al¹⁰ van realitzar un estudi observacional amb 54 pacients amb hipoxèmia *de novo* per lesió pulmonar aguda i mitjançant regressió logística van identificar que un SOFA més alt i una major hipoxèmia era predictor de fracàs de la VNI. A l'estudi d'Adda et al.¹⁵, on es va realitzar un anàlisi retrospectiu per intentar identificar factors de risc de fracàs de la VNI en malalts immunosuprimits per malalties hematològiques, el fracàs de la VNI va ser del 53% i també es va

donar més freqüentment en malalts amb SDRA, en els més hipoxèmics i amb més taquipnea.

En el nostre estudi, la mortalitat en cas de fracàs de la VNI va ser de més del doble que a la del grup d'èxit. També van aparèixer més infeccions respiratòries nosocomials i van tenir una estada a UCI més llarga. Demoule et al⁸ va descriure en el seu estudi multicèntric que el fracàs de la VNI seguit de intubació orotraqueal s'associava a un increment en la mortalitat en la hipoxèmia *de novo*, però no en la hipoxèmia per EAP o en la IRCA. Wysocki et al¹⁶ van observar al seu estudi on comparaven la VNI versus el tractament conservador en la insuficiència respiratòria aguda una tendència a una major mortalitat en els malalts del subgrup d'hipoxèmia *de novo* tractats amb VNI. Adda et al¹⁵ descriu una mortalitat del 79% en els malalts estudiats que requerien intubació per fracàs de la VNI.

El mecanisme fisiopatològic que explica aquest diferent pronòstic^{11,17} quant a la resposta al tractament i la mortalitat es basa en que la VNI millora la oxigenació mitjançant l'entrega d'oxigen i la pressió positiva a la via aèria, i al mateix temps, la diferència de pressió positiva inspiratòria i espiratòria que genera el respirador dona suport a la musculatura respiratòria, facilitant així la ventilació. Quan la patologia subjacent és greu, d'evolució relativament lenta o la hipoxèmia és molt severa pot ser necessària la intubació orotraqueal per a un suport respiratori complet. Amb la VNI es pot objectivar una milloria en la oxigenació malgrat el suport ventilatori sigui insuficient, pel que finalment el malalt és portat a la intubació amb retràs i en pitjors condicions.

Aquesta hipòtesi s'ha vist reforçada per diferents treballs: l'estudi d'Esteban et al¹⁸ va observar que després del fracàs de l'extubació, els malalts tractats amb VNI passaven més temps entre el desenvolupament de la IRA i la intubació i tenien una mortalitat superior als malalts que es reintubaven directament. Adda et al¹⁵ també van observar que, entre els malalts que van requerir intubació per fracàs de la VNI, van tenir un millor pronòstic aquells amb intervals més curts des de l'ingrés fins a l'inici de la ventilació mecànica invasiva.

Els resultats presentats aquí són similars als de l'estudi multicèntric prospectiu d'Antonelli et al¹⁹, l'únic estudi aleatoritzat i amb un gran tamany mostral: Ells van detectar que el SDRA o la pneumònia era factor de risc per a fracàs de la VNI. També van observar que, entre altres, la hipoxèmia més severa s'associava de forma independent al fracàs de la VNI. Cal destacar que els malalts que finalment van ser intubats van tenir un ingrés a UCI més llarg i una major mortalitat.

Per tant l'evidència actual apunta que la hipoxèmia severa i el SDRA o la pneumònia tenen un alt risc de fracàs de VNI, amb l'augment de mortalitat i comorbilitats que això comporta. Sembla raonable afirmar que es necessiten més estudis per a intentar detectar predictors precoços de mala resposta a la VNI ja que permetrien detectar malalts que requereixen intubació immediata.

Cal ressaltar que l'estudi presentat aquí té dues limitacions principals: per una banda és un estudi observacional i retrospectiu, pel que no permet determinar cap relació de causalitat ni associació, si no només generar hipòtesis. Per l'altra, compta amb un tamany mostral petit i és un estudi unicèntric.

Conclusions.

- Més del 50% dels nostres malalts amb hipoxèmia *de novo* van requerir intubació.
- El fracàs de la VNI va ser significativament més freqüent en els malalts amb SDRA.
- Una SpO2 menor o unes necessitats de FiO2 més elevades (per tant, els malalts més hipoxèmics) abans d' iniciar la VNI sembla indicadors de fracàs de la VNI.
- La persistència de taquipnea o d'alts requeriments de FiO2 elevada a les 2 hores d'iniciar la VNI, suggereix fracàs de la VNI.
- Els malalts on la VNI va fracassar van presentar més episodis d'infecció respiratòria nosocomial, més dies d'estada a UCI i una mortalitat a UCI major.
- Calen estudis per a detectar els factors predictors precoços de fracàs de la VNI per a detectar els malalts que es beneficiarien d'una intubació precoç.

Bibliografia.

1. Tobin MJ. Advances in mechanical ventilation. *New Eng J Med* 2001; 344:1986-1996.
2. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine. Noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 27:166-178.
3. Schettino G, Altobelli N, Kackmarek RM. Noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure outside clinical trials: Experience at the Massachusetts General Hospital. *Crit Care Med* 2008; 36(2): 441-447.
4. Ram ES, Picot J, Lightowler J, Wedzicha JA. Non invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD004104.
5. Wink JC, Azevedo LF, Costa-Pereira A, Antonelli M, Wyatt JC. Efficacy and safety of non-invasive ventilation in the treatment of acute pulmonary edema: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2006; 10:R69.
6. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 481-487.
7. Ambrosino N, Vaghegini G. Noninvasive positive pressure ventilation in the acute care setting: where are we? *Eur Respir J* 2008; 31(4):874-886.
8. Demoule A, Girou E, Richard JC, Taille S, Brochard L. Benefits and risks of success of failure of noninvasive ventilation. *Intensive Care Med* 2006; 32:1756-1765.
9. Antonelli M, Conti G, Moro ML, Esquinas A, González-Díaz G, Confalonieri M, et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med* 2001; 27:1718-1728.
10. Rana S, Jenad H, Gay P, Buck CF, Hubmayr RD, Gajic O. Failure of noninvasive ventilation in patients with acute ling injury: observational cohort study. *Crit Care* 2006;10:R79
11. Nava S, Ceriana P. Causes of failure of noninvasive mechanical ventilation. *Respir Care* 2004; 49 (3): 295-303.
12. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, Gonzalez G, Alarcon A, Torres A. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure. A randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003. 168:1438-1444.
13. Confalonieri M, Potena A, Carbine G, Della Porta R, Tolley EA, Meduri U. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999. 160:1585-1591.
14. Jolliet P, Abajo B, Pasquina P, Chevrolet JC. Noninvasive pressure support ventilation in severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2000; 27:812-821.

15. Adda M, Coquet I, Darmon M, Thiery G, Schlemmer B, Azoulay E. Crit Care Med 2008; 36(10):2766-2772.
16. Wysoki M, Tric L, Wolff MA, Millet H, Herman B. Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. A randomized comparison with conventional therapy. Chest 1995; 107:761-768.
17. L'Her E, Deye N, Lellouche F, Taille S, Demoule A, Fraticelli A, et al. Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med 2005. 172:1112-1118.
18. Esteban A, Frutos Vivar F, Ferguson ND, Arabi Y, Apextegua C, Gonzalez M, et al. Noninvasive positive pressure ventilation for respiratory failure after extubation. N Engl J Med 2004; 350:2452-2460.
19. Antonelli M, Conti G, Moro ML, Esquinas A, González-Díaz G, Confalonieri M, et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. Intensive Care Med 2001; 27:1718-1728.