



**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO  
Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Mortalidad en pacientes sometidos a ventilación mecánica  
no invasiva con fracaso renal agudo

Autor:  
Martín Vigil Velis

Director:  
Dr. D. César Cinesi Gómez

Murcia, 3 de junio de 2020





**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO  
Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Mortalidad en pacientes sometidos a ventilación mecánica  
no invasiva con fracaso renal agudo

Autor:  
Martín Vigil Velis

Director:  
Dr. D. César Cinesi Gómez

Murcia, 3 de junio de 2020





# UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

**AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE LA TESIS**  
**PARA SU PRESENTACIÓN**

El Dr. D. César Cinesi Gómez como director de la Tesis Doctoral titulada "Mortalidad en pacientes sometidos a ventilación mecánica no invasiva con fracaso renal agudo" realizada por D. Martín Vigil Velis en el Departamento de Ciencias de la Salud, autoriza su presentación a trámite dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, para dar cumplimiento al Real Decreto 99/2011, 1393/2007, 56/2005 y 778/98, en Murcia a 3 de junio de 2020.



## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, deseo agradecer a mi director de Tesis, el Dr. César Cinesi Gómez, por su ayuda y paciencia para enseñarme el mundo de la investigación. Gracias por tu tiempo, apoyo y amistad.

A mis padres, que con su infinita dedicación y esfuerzo consiguieron hacerme profesional. Sin su amor y guía no lo hubiera conseguido, con ellos a mi lado todo ha sido posible.

A mis hermanos, por aconsejarme en el camino, pero sobre todo por estar conmigo a pesar de la distancia y por confiar en mí capacidad.

A mi esposa, quien no solo me ha apoyado en todo momento, sino que me alienta en cada uno de mis retos y consigue animarme cuando más lo necesito. Sin tu ayuda amor tampoco lo hubiera conseguido.

A Adriana, la luz de mis ojos, quien se ha convertido en el motor de mi vida. Mi deseo de ser mejor persona es gracias a ti cariño.

Finalmente quiero agradecer a todas las personas que me han ayudado para que este trabajo vea la luz, a mis compañeros de la UCI y por su puesto a mis pacientes, gracias de todo corazón.



"Amicus Plato sed magis amica veritas". Aristóteles (384 a.C – 322 a.C).



## ÍNDICE GENERAL

<b>ÍNDICE GENERAL</b> .....	<b>11</b>
ÍNDICE DE TABLAS .....	16
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	<b>17</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>19</b>
INTRODUCCIÓN.....	19
OBJETIVOS .....	19
MÉTODOS .....	20
RESULTADOS .....	21
DISCUSIÓN .....	21
CONCLUSIÓN.....	22
PALABRAS CLAVE:.....	23
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>24</b>
INTRODUCTION .....	24
OBJECTIVES .....	24
METHODS .....	25
RESULTS .....	26
DISCUSSION .....	26
CONCLUSION.....	27
KEYWORDS: .....	27
<b>SIGLAS Y ABREVIATURAS</b> .....	<b>32</b>
<b>I - INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>36</b>
<b>II – REVISIÓN BIBLIOGRAFICA</b> .....	<b>43</b>

<b>2.1. ANTECEDENTES.....</b>	<b>43</b>
2.1.1. CRITERIOS GENERALES: COMPARATIVA ENTRE VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA Y NO INVASIVA Y SUS IMPLICACIONES .....	43
2.1.2. HISTORIA, IMPLEMENTACIÓN Y USO DE LA VMNI .....	46
2.1.3. ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS EN PACIENTES CRÍTICOS CON FRACASO RENAL AGUDO .....	54
<b>2.2. MARCO TEORICO .....</b>	<b>60</b>
2.2.1. ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC) .....	60
2.2.2. NEUMONIA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD.....	65
2.2.3. EDEMA PULMONAR AGUDO .....	66
2.2.4. VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA.....	70
2.2.5. FRACASO RENAL AGUDO (FRA) FACTOR DE RIESGO PARA LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC) .....	79
2.2.6. ENFERMEDAD RENAL AGUDA .....	86
2.2.7. SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA (SDRA) .....	90
<b>2.3. REVISION DE LITERATURA .....</b>	<b>97</b>
2.3.1. VENTILACIÓN MECANICA NO INVASIVA EN LA EXACERBACIÓN SEVERA DE EPOC <sup>266</sup> .....	98
2.3.2. VENTILACIÓN NO INVASIVA EN INSUFICIENCIA RESPIRATORIA METAANALISIS <sup>283</sup>	106
2.3.3. MONITORIZACIÓN DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA TRATADOS CON VENTILACIÓN NO INVASIVA <sup>290</sup> .....	111
2.3.4. SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA Y RIESGO DE FRA ENTRE PACIENTES CRÍTICOS <sup>29</sup> .....	117
2.3.5. REVISION SISTEMATICA: MANEJO DE LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA DEBIDA A NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD <sup>334</sup> .....	122
2.3.6. FACTORES ASOCIADOS CON EL FRACASO RENAL AGUDO EN EL SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA <sup>376</sup> .....	129
2.3.7. PREDICTORES CLÍNICOS DE LA NO RECUPERACIÓN RENAL EN EL SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA <sup>395</sup> .....	136
2.3.8. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS: VENTILACIÓN NO INVASIVA EN LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA NO HIPERCÁPNICA HIPOXÉMICA AGUDA <sup>416</sup> .....	141
2.3.9. MODELOS DE PREDICCIÓN Y DETECCIÓN DE LESIÓN RENAL AGUDA EN ADULTOS MAYORES HOSPITALIZADOS <sup>425</sup> .....	147

2.3.10. PREDICTORES DE MORTALIDAD DESPUÉS DE HOSPITALIZACIÓN POR EXACERBACION SEVERA DE EPOC .....	154
2.3.11. FACTORES ASOCIADOS CON LA MORTALIDAD HOSPITALARIA EN PACIENTES CRITICOS CON EXACERBACIÓN DE LA EPOC.....	161
<b>III - JUSTIFICACION.....</b>	<b>171</b>
<b>IV - OBJETIVOS.....</b>	<b>176</b>
4.1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	176
4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS .....	176
4.3. HIPOTESIS.....	177
<b>V - MATERIAL Y MÉTODO.....</b>	<b>180</b>
5.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN .....	180
5.2. DISEÑO DE ESTUDIO.....	180
5.3. CONTEXTO.....	181
5.4. MUESTRA Y FIABILIDAD .....	181
5.5. PARTICIPANTES.....	181
5.6. VARIABLES.....	182
5.7. RECOPIACIÓN DE DATOS .....	185
5.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	185
5.9. FINANCIACIÓN Y/O CONFLICTO DE INTERESES .....	186
5.10. CUMPLIMIENTO NORMATIVO Y CONSENTIMIENTO INFORMADO .....	187
5.11. ÉTICA Y CONFIDENCIALIDAD .....	187
<b>VI - RESULTADOS .....</b>	<b>191</b>
6.1. FLUJO DE LOS PACIENTES EN EL ESTUDIO.....	191
6.2. ANALISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES Y FRACASO RENAL AGUDO .....	192
6.2.1. PREVALENCIA DEL FRACASO RENAL AGUDO.....	192
6.2.2. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS.....	194

6.2.2. VARIABLES RELACIONADAS CON ANTECEDENTES PERSONALES Y TRATAMIENTOS CRÓNICOS .....	195
6.2.3. VARIABLES CLÍNICAS Y OXIMÉTRICAS.....	198
6.2.4. VARIABLES ANALÍTICAS .....	200
<b>6.3. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES Y LA MORTALIDAD A LOS 90 DÍAS</b> .....	<b>201</b>
6.3.1. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS.....	201
6.3.2. VARIABLES RELACIONADAS CON ANTECEDENTES PERSONALES Y TRATAMIENTOS CRÓNICOS .....	202
6.3.3. VARIABLES CLÍNICAS Y OXIMÉTRICAS.....	205
6.3.4. VARIABLES ANALÍTICAS .....	207
<b>6.4. VARIABLES RELACIONADAS AL DIAGNÓSTICO, ESTANCIAS Y COMPLICACIONES .....</b>	<b>208</b>
<b>6.4. MORTALIDAD A LOS 90 DÍAS SEGÚN EL FRACASO RENAL .....</b>	<b>209</b>
6.4.1. ANÁLISIS DE KAPLAN-MEIER.....	211
6.4.2. ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD A LOS 90 DÍAS Y EL DIAGNÓSTICO. ....	212
<b>6.5. RELACIÓN ENTRE LAS ESCALAS DE GRAVEDAD Y EL FRACASO RENAL AGUDO</b> .....	<b>214</b>
<b>6.6. FACTORES ASOCIADOS CON LA MORTALIDAD.....</b>	<b>215</b>
<b>6.7. FACTORES ASOCIADOS AL FRACASO RENAL AGUDO.....</b>	<b>216</b>
<b>VII - DISCUSIÓN.....</b>	<b>220</b>
<b>7.1. HALLAZGOS MÁS RELEVANTES. ....</b>	<b>220</b>
7.1.1. PREVALENCIA DEL FRACASO RENAL. ....	220
7.1.2. FRACASO RENAL AGUDO Y SUS FACTORES ASOCIADOS. ....	221
7.1.3. MORTALIDAD A LOS 90 DÍAS. ....	222
7.1.4. DIAGNÓSTICOS CON FRA Y MORTALIDAD A LOS 90 DÍAS .....	223
<b>7.2. LA APLICACIÓN DE LOS RESULTADOS Y SU SIGNIFICADO. ....</b>	<b>223</b>
7.2.1. FRACASO RENAL AGUDO Y MORTALIDAD A LOS 90 DÍAS. ....	223
7.2.2. EDAD Y MORTALIDAD A LOS 90 DÍAS. ....	226
7.2.3. PRESIÓN ARTERIAL MEDIA Y LA MORTALIDAD.....	226
7.2.4. DIAGNÓSTICOS, FRACASO RENAL AGUDO Y MORTALIDAD .....	227

7.3. RELACIÓN DE LOS RESULTADOS CON OTRAS FUENTES BIBLIOGRÁFICAS. ...	228
<b>VIII – CONCLUSIONES</b> .....	<b>234</b>
<b>IX - LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>238</b>
LIMITACIONES PROVENIENTES DEL MÉTODO EMPÍRICO .....	238
FUTURAS INVESTIGACIONES .....	239
<b>X - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>243</b>
ANEXO 1: ARTÍCULO CIENTIFICO .....	305
ANEXO 2: INFORME DE COMITÉ ÉTICO .....	317

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Relación entre el FRA y los niveles de creatinina.....	193
Tabla 2. Descriptivo y comparativo de las variables demográficas y antropométricas según FRA. ....	195
Tabla 3. Descriptivo y comparativo de las variables relacionadas con los antecedentes personales según FRA.....	197
Tabla 4. Descriptivo y comparativo de las variables clínicas y oximétricas según FRA. ....	199
Tabla 5. Descriptivo y comparativo de las variables analíticas al ingreso según FRA. ....	201
Tabla 6. Relación entre la mortalidad a los 90 días y los antecedentes personales. ....	205
Tabla 7. Relación entre las variables clínicas-oximétricas y la mortalidad a los 90 días. ....	206
Tabla 8. Descriptivo y comparativo de las variables analíticas al ingreso y la mortalidad a los 90 días. ....	208
Tabla 9. Descriptivo y comparativo de las variables relacionadas al diagnóstico, estancias y complicaciones según FRA. ....	209
Tabla 10. Mortalidad general y según diagnóstico en función de la FRA.....	213
Tabla 11. Relación entre las escalas pronósticas y el FRA. ....	214
Tabla 12. Regresión de Cox.....	215
Tabla 13. Factores asociados al fracaso renal agudo.....	216

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Pulmón de hierro.....	47
Figura 2. Tipos de Interfaz de VMNI.....	48
Figura 3. Fisiología respiratoria.....	52
Figura 4. Terapia sustitutiva renal.....	55
Figura 5. Radiografía de torax en paciente con EPOC tipo enfisema. ....	62
Figura 6. Soporte ventilatorio con VMNI.....	72
Figura 7. Comparativa entre escalas de clasificación del FRA.....	89
Figura 8. Flujograma de la inclusión de pacientes.....	191
Figura 9. Distribución de los ingresos en la UCI por años. ....	192
Figura 10. Relación entre la edad y la mortalidad a los 90 días.....	202
Figura 11. Histograma entre la TAM y la mortalidad a los 90 días.....	206
Figura 12. Relación entre el FRA y la mortalidad a los 90 días.....	211
Figura 13. Curva de mortalidad según FRA. ....	212



## RESUMEN

### INTRODUCCIÓN

La aparición de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) ha supuesto un cambio radical en el manejo de la insuficiencia respiratoria, al disminuir el riesgo de complicaciones añadidas a la intubación orotraqueal, como la neumonía asociada a ventilación mecánica, la debilidad del paciente crítico, las lesiones inducidas por ventilación mecánica, etc.

Por otro lado el fracaso renal agudo (FRA) es un síndrome clínico, secundario a múltiples etiologías, que se caracteriza por un deterioro brusco de la función renal.

Se sabe que la presencia de fracaso renal agudo además de prolongar la estancia hospitalaria y elevar costes es un factor independiente de mortalidad temprana y tardía. Sin embargo, en los estudios actuales de factores pronósticos en los pacientes sometidos a VMNI, no se incluye el fracaso renal. Únicamente se han estudiado dentro del conjunto de las escalas de gravedad como el APACHE o SOFA.

### OBJETIVOS

#### OBJETIVO PRINCIPAL

- Determinar la relación entre mortalidad a los 90 días y el fracaso renal agudo de los pacientes sometidos a ventilación mecánica no invasiva.

#### OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir las diferencias entre las características principales de los grupos con fracaso renal agudo y sin fracaso renal agudo: Comorbilidades, índices de gravedad y parámetros analíticos.
- Determinar si existen diferencias para la estancia hospitalaria y estancia en UCI en los grupos con fracaso renal agudo y sin fracaso renal agudo.
- Estudiar la posible relación entre el fracaso renal agudo y la duración de la ventilación mecánica no invasiva.
- Determinar la prevalencia de FRA y la mortalidad de estos pacientes según su diagnóstico final y la posible relación entre estos tres factores.

## MÉTODOS

Desarrollamos un estudio prospectivo observacional, obteniendo datos clínicos y analíticos de pacientes ingresados en la UCI del Hospital Reina Sofía de Murcia durante el periodo comprendido entre el 1 de enero 2013 al 31 de diciembre de 2017. Se definió como fracaso renal agudo al incremento de creatinina sérica mayor de al menos 0,3 mg/dl a las 48 horas con respecto al valor obtenido al ingreso en UCI. La necesidad de VMNI fue determinada por valores gasométricos y bajo orden de sus médicos tratantes. Se realizó el seguimiento de los pacientes hasta los 90 días desde su ingreso.

Los criterios de inclusión fueron:

- Mayores de 18 años
- Durante el ingreso fueron diagnosticados de IRA
- Precisaron VMNI por IRA de cualquier causa con fallo respiratorio agudo definido por  $PaO_2/FiO_2 < 300$ .

Fueron excluidos aquellos pacientes con antecedentes de terapia renal sustitutiva y los que precisaron intubación orotraqueal con ventilación mecánica invasiva por fracaso precoz de la VMNI

## RESULTADOS

Tras la fase de reclutamiento se analizaron 355 pacientes de los cuales 72 (21,5%) presentaron FRA por lo que 78,5% (263 pacientes) no presentaron FRA.

La mortalidad de los pacientes con FRA fue del 59,7% (n=43) por un 14,5% (n=39) en los pacientes sin FRA (RR 4,02; IC 95%: 2,84-5,69.  $p < 0,001$ ).

El resultado de la regresión de Cox realizada para determinar el efecto del FRA sobre la supervivencia, ajustando el modelo con las variables. Las variables que se incluyeron en el modelo inicial fueron: la edad, enfermedad renal crónica, tensión arterial media, SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, peso, ácido láctico, proBNP, bilirrubina, hemoglobina, diagnóstico y SOFA. El fracaso renal agudo mostró un efecto significativo e independiente sobre el éxito de forma que tener FRA aumenta la probabilidad de éxito con respecto a los pacientes sin FRA. Las variables finales que se mantuvieron en el modelo fueron la edad, el diagnóstico de neumonía, escala SOFA y el fracaso renal agudo.

Los factores asociados de forma independiente tras el análisis de la regresión logística binaria fueron la edad y la tensión arterial media. La TAM presentó una relación inversamente proporcional mientras que la relación de la edad fue directamente proporcional.

## DISCUSIÓN

En el estudio de Lombardi y col se objetivó una mortalidad intrahospitalaria en pacientes con FRA y VMI del 55%. Esta mortalidad es similar a la hallada en nuestro estudio (59,7%). Sin embargo, la mortalidad entre ambos estudios en pacientes sin FRA difiere considerablemente. Este hallazgo supone que en las

personas sometidas a VMNI, incluso más manifiesto con respecto a la VMI, la ausencia de FRA es clave para la supervivencia.

La relación entre FRA, mortalidad y VMNI no ha sido estudiada de forma concreta. Solo un estudio realizado por nuestro grupo explora este campo. El estudio clásico de Confalonieri y col. no incluye el FRA. Sus factores pronósticos, que engloban el FRA, son el pH y la escala APACHE. En el análisis univariante de nuestro estudio, tanto el pH como el APACHE se comportan de forma similar al estudio de Confalonieri y col. Sin embargo, en la regresión de Cox el pH desaparece como variable independiente en favor del FRA. Este fenómeno se puede deber a que el pH depende tanto del problema ventilatorio ( $pCO_2$ ) como el metabólico ( $HCO_3$ ). El bicarbonato está estrechamente relacionado con la función renal. En los estudios pronósticos de VMNI es frecuente el no estudiar de forma global el equilibrio ácido-base, no incluyendo el bicarbonato.

El estudio de Pacilli y col. informa un 28.6% de fracaso en la VMNI de pacientes con exacerbación y con fracaso renal moderado o grave. Los pacientes con éxito de la VMNI presentan un 14.9% de fracaso renal. Nuestra investigación encuentra una mortalidad del 50% en aquellos con exacerbación de la EPOC. Esta diferencia puede vislumbrar la importancia del cambio de los niveles de creatinina por encima de los valores absolutos.

El diagnóstico de neumonía permanece como variable independiente de mortalidad. Estos pacientes se engloban, principalmente, en el concepto de fracaso respiratorio de novo y de la insuficiencia respiratoria hipoxémica. Es bien conocida la relación entre este tipo de pacientes y la alta tasa de fracasos de la VMNI.

## CONCLUSIÓN

El desarrollo de fracaso renal agudo en los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos por insuficiencia respiratoria aguda y necesidad de

ventilación mecánica no invasiva se comporta como factor independiente de riesgo para el fallecimiento a los 90 días.

**PALABRAS CLAVE:** Insuficiencia respiratoria aguda (IRA), Ventilación no invasiva (VMNI), Fracaso renal agudo (FRA), Mortalidad, Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC), Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), Edema agudo de pulmón (EAP).

## ABSTRACT

### INTRODUCTION

The emergence of noninvasive ventilation (NIV) has led to a radical change in the management of respiratory failure, reducing the risk of complications added to orotracheal intubation, such as pneumonia associated with mechanical ventilation (IMV), critical patient weakness, mechanical ventilation induced injuries.

On the other hand acute kidney failure (AKF) is a clinical syndrome, secondary to multiple etiologies, which is characterized by a sudden deterioration of renal function.

The presence of acute kidney failure in addition to prolonging hospital stay and raising costs is known to be an independent factor of early and late mortality. However, current studies of prognostic factors in patients undergoing NIV do not include renal failure. They have only been studied within the set of gravity scales such as APACHE or SOFA.

### OBJECTIVES

#### MAIN OBJECTIVE

- Determine the ratio of 90-day mortality to acute kidney failure of patients undergoing NIV.

#### SECONDARY OBJECTIVES

- Describe the differences between the main characteristics of groups with acute kidney failure and without acute kidney failure: Comorities, severity indices and analytical parameters.

- Determine if there are differences for hospital stay and intensive care unit (ICU) stay in groups with acute kidney failure and no acute kindey failure.

- Study the possible relationship between acute kidney failure and the duration of NIV.

- Determine the prevalence of acute respiratory failure (ARF) and mortality of these patients according to their final diagnosis and the possible relationship between these three factors.

## METHODS

We developed a prospective observational study, obtaining clinical and analytical data of patients admitted to the ICU of the Hospital General Universitario Reina Sofía in Murcia during the period from January 1, 2013 to December 31, 2017. It was defined as AKF to increase serum creatinine greater than at least 0.3 mg/dL at 48 hours from the value obtained from ICU admission. The need for NIV was determined by gasometrical values and under the order of its treating physicians. Patients were tracked up to 90 days from admission.

The inclusion criteria were:

- Over 18s

- During admission they were diagnosed with respiratory failure

- They required NIV by ARF of any cause. Defined by  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ .

Patients with a history of substitute renal therapy and those who required orotracheal intubation with invasive mechanical ventilation (IMV) for early failure of NIV were excluded.

## RESULTS

After the recruitment phase, 355 patients were analyzed, of whom 72 (21.5%) AKF so 78.5% (263 patients) did not have AKF.

Mortality of AKF patients was 59.7% (n=43) by 14.5% (n=39) in patients without AKF (RR 4.02; IC 95%: 2.84-5.69.  $p < 0.001$ ).

The result of Cox regression performed to determine the effect of AKF on survival, adjusting the model with variables. The variables included in the initial model were age, chronic kidney disease, medical blood pressure, SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, weight, lactic acid, proBNP, bilirubin, hemoglobin, diagnosis and SOFA. AKF showed a significant and independent effect on exitus so that having AKF increases the likelihood of Exitus compared to patients without AKF. The final variables that remained in the model were age, diagnosis of pneumonia, SOFA scale and AKF.

The factors associated independently after the analysis of binary logistic regression were age and medical blood pressure. Mean arterial pressure presented an inversely proportional relationship while the age ratio was directly proportional.

## DISCUSSION

The Lombardi et al study objected to intrahospital mortality in patients with AKF and IMV of 55%. This mortality is like that found in our study (59.7%). However, mortality between the two studies in patients without AKF differs considerably. This finding assumes that in people undergoing NIV, even more manifest about IMV, the absence of AKF is key to survival.

The relationship between AKF, mortality and NIV has not been specifically studied. Only one study conducted by our group explores this field. The classic studio of Confalonieri et al does not include the AKF. Its forecast factors, which

encompass the AKF, are the pH and the APACHE scale. In the univarian analysis of our study, both pH and APACHE behave similarly to the study of Confalioni and col. However, in Cox regression the pH disappears as a separate variable in favor of the AKF. This phenomenon may be due to the pH being dependent on both the ventilatory problem (pCO<sub>2</sub>) and the metabolic (HCO<sub>3</sub>). Bicarbonate is closely related to renal function. In NIV forecast studies it is common not to study the acid-base balance globally, not including bicarbonate.

The study of Pacilli et al. reports 28.6% failure in NIV of patients with exacerbation and moderate or severe kidney failure. Patients with successful NIV have 14.9% kidney failure. Our research finds 50% mortality in those with COPD exacerbation. This difference can give a glimpse of the importance of changing creatinine levels above absolute values.

Diagnosis of pneumonia remains an independent mortality variable. These patients are mainly covered by the concept of de novo respiratory failure and hypoxemic respiratory failure. The relationship between this type of patients and the high failure rate of NIV is well known.

## CONCLUSION

The development of acute kidney failure in patients admitted to the intensive care unit due to acute respiratory failure and the need for noninvasive ventilation behaves as an independent risk factor for death at 90 days.

**KEYWORDS:** Acute Respiratory Failure (ARF), Noninvasive Ventilation (NIV), Acute Kidney Failure (AKF), Mortality, Pneumonia, Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Acute Pulmonary Oedema (APE).



Los resultados preliminares de nuestro estudio fueron publicados en el artículo llamado "Mortalidad y fracaso renal agudo en pacientes con ventilación no invasiva" en la revista Medicina Buenos Aires en fecha septiembre-octubre de 2019. Se incluye una copia de este en el anexo 1.

### MORTALIDAD Y FRACASO RENAL AGUDO EN PACIENTES CON VENTILACIÓN NO INVASIVA.

Este es un estudio observacional prospectivo, que obtuvo datos clínicos y analíticos de pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Reina Sofía (España), que requirieron ventilación no invasiva, del 1 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2015.

El objetivo principal era determinar los 90 días de mortalidad en estos pacientes y condiciones, que requirieron ventilación no invasiva como tratamiento para la insuficiencia respiratoria aguda y que desarrollaron daño renal agudo.

La insuficiencia renal aguda se definió como un aumento en la creatinina sérica  $> 0.3$  mg / dl a las 48 horas con respecto al valor basal. Los pacientes fueron seguidos durante 90 días.

Analizaron 221 pacientes, 65 (29,4%) presentaron lesión renal aguda y 156 (70,6%) función renal normal. La mortalidad global a los 90 días fue de 44 (19,9%). En el grupo de lesión renal aguda, fue de 33 (51,6%), siendo 11 (7. 1%) en pacientes sin lesión renal aguda (RR 7.340, IC 95%: 3.974-13.559,  $p < 0.001$ ). La estancia hospitalaria en días fue de  $24.2 \pm 24.1$  con lesión renal aguda vs.  $21.5 \pm 0.7$ ,  $p = 0.429$ ; la estadía en la unidad de cuidados intensivos en días fue de  $10.9 \pm 14.4$  con lesión renal aguda vs.  $7.3 \pm 9.6$ ,  $p = 0.357$ , y días de ventilación no invasiva  $3.4 \pm 3.0$  con lesión renal aguda vs.  $2.7 \pm 1.9$ ,  $p = 0.569$ , en aquellos pacientes no afectados por la presencia de lesión renal aguda.

Este estudio concluyó, la presencia de lesión renal aguda como un factor independiente de mortalidad en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda que requieren ventilación no invasiva. 4 con lesión renal aguda vs.  $7.3 \pm 9.6$ ,  $p = 0.357$ , y días de ventilación no invasiva  $3.4 \pm 3.0$  con lesión renal aguda vs.  $2.7 \pm 1.9$ ,  $p = 0.569$ , en aquellos pacientes no afectados por la presencia de riñón agudo lesión. Igualmente concluyeron que, la presencia de lesión renal aguda es un factor independiente de mortalidad en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda que requieren ventilación no invasiva.



## SIGLAS Y ABREVIATURAS

AECOPD – EXACERBACIÓN AGUDA DE EPOC  
ADQI – ACUTE DISEASE QUALITY INITIATIVE  
AKI – ACUTE KIDNEY INJURY  
AKIN – ACUTE KIDNEY INJURY NETWORK  
AKD – ACUTE KIDNEY DISEASE  
APACHE – ACUTE PHYSIOLOGY AND CHRONIC HEALTH EVALUATION  
BIPAP – BILEVEL POSITIVE AIRWAY PRESSURE  
CKD – CHRONIC KIDNEY DISEASE  
CPAP – CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE  
EAP – EDEMA AGUDO DE PULMÓN  
ECA – ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO  
EPOC – ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA  
FIO<sub>2</sub> – FRACCIÓN INSPIRATORIA DE OXIGENO  
FRA – FRACASO RENAL AGUDO  
GFR – RATIO DE FILTRACIÓN GLOMERULAR  
HCO<sub>3</sub> – BICARBONATO SERICO  
HDFVVC – HEMODAFILTRACIÓN VENO-VENOSA CONTINUA  
HFNC – CANULA NASAL DE ALTO FLUJO  
HDU – UNIDADES DE ALTA DEPENDENCIA  
HIC – PAISES DE INGRESOS ALTOS  
IOT – INTUBACIÓN OROTRAQUEAL  
IRA – INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA  
LOS – DURACIÓN DE LA ESTANCIA  
LMIC - PAÍSES DE INGRESOS BAJOS Y MEDIOS  
LTOT – OXIGENOTERPIA A LARGO PLAZO  
LTNIV – VENTILACIÓN NO INVASI DE LARGO PLAZO  
NAC – NEUMONIA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD  
SAPS – SIMPLIFIED ACUTE PHYSIOLOGY SCORE  
SDRA – SINDROME DE DISTRES AGUDO DEL ADULTO

SOFA – SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT  
SPO2 – SATURACIÓN DE OXIGENO  
PaO2 – PRESIÓN ARTERIAL DE OXIGENO  
PAM – PRESION ARTERIAL MEDIA  
PCT - PROCALCITONINA  
PEEP – PRESION POSITIVA AL FINAL DE LA ESPIRACIÓN  
PCO2 - PRESIÓN DE CARBONICO  
PH – POTENCIAL DE HIDROGENO  
RICU – UNIDAD DE CUIDADOS INTERMEDIOS RESPIRATORIOS  
TFG – TASA DE FILTRADO GLOMERULAR  
TSR – TERAPIA SUSTITUTIVA RENAL  
UCI – UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS  
VILI – LESIÓN PULMONAR INDUCIDA POR VENTILADOR  
VMI – VENTILACIÓN MECANICA INVASIVA  
VMNI – VENTILACIÓN MECANICA NO INVASIVA

# **I - INTRODUCCIÓN**



## I - INTRODUCCIÓN

La insuficiencia respiratoria aguda (IRA) es una causa frecuente de ingreso en los servicios hospitalarios, su tratamiento precisa de conocimiento fisiopatológico preciso para atacar la causa primordial<sup>1</sup>. Su clasificación se centra en priorizar el enfoque ventilatorio y el de la oxigenación, siendo la retención de carbónico y la hipoxia sus presentaciones gasométricas.

Es a partir de su clasificación en IRA hipoxémica o IRA hipercápnica de donde se desprende un diagrama de flujo de causas para cada una de ellas, que asociado a una historia clínica detallada nos llevara a su diagnóstico etiológico<sup>1-3</sup>.

Si hablamos de frecuencias, existen algunas patologías que representan a cada grupo, como la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica<sup>4</sup> (EPOC) para el grupo de IRA hipercápnica y dentro de la IRA hipoxémica tendremos al edema agudo de pulmón<sup>5</sup> (EAP) y las neumonías adquiridas en la comunidad<sup>6</sup> (NAC), entre otras.

Desde la aparición de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) el tratamiento y pronóstico de la Insuficiencia respiratoria aguda ha cambiado significativamente<sup>7-10</sup>. En situaciones donde se prefiere evitar la invasividad de la intubación orotraqueal, se podrán evitar las posibles complicaciones de la ventilación mecánica invasiva, como por ejemplo la neumonía asociada a la ventilación mecánica, la debilidad del paciente crítico, lesiones inducidas por barotrauma, entre otras<sup>11</sup>.

El uso de la VMNI está siendo cada vez más frecuente y extendido, inicialmente se procuraba su manejo a nivel hospitalario y de manera restringida en servicios específicos pero su pronto paso a la utilización en pacientes crónicos a nivel domiciliario determino que la extensión para su uso no tenía límites<sup>12</sup>. Actualmente tiene múltiples indicaciones en diferentes patologías, pero en esta memoria nos centraremos en su uso para la insuficiencia respiratoria aguda<sup>11,13-17</sup>.

Por otro lado, el fracaso renal agudo (FRA) es un síndrome clínico, secundario también a múltiples etiologías, que se caracteriza por un deterioro brusco de la función renal<sup>18,19</sup>. Este FRA se ha definido como la disminución de la capacidad que tienen los riñones para eliminar productos nitrogenados de desecho, instaurado en horas a días. La eliminación de productos de desecho no es la única función de estos órganos, que además desempeñan un papel imprescindible en la regulación del medio interno, manteniendo el equilibrio electrolítico y la volemia en unos márgenes muy estrechos<sup>18</sup>.

Los límites para definir y clasificar el fracaso renal agudo son muy variables según diversos autores ya que su establecimiento es totalmente artificial y arbitrario. Durante la 2ª conferencia de consenso de la Adequate Dialysis Quality Initiative<sup>20</sup> (ADQI) celebrada en el año 2002 y bajo el acrónimo RIFLE (correspondiente a las palabras inglesas riesgo-Risk, daño-Injury, fallo-Failure, pérdida prolongada de la función renal-Loss y fin irreversible de la función renal-End) pretendió unificar los criterios diagnósticos<sup>21</sup>.

En 2004, el grupo de trabajo Iniciativa de calidad de diálisis aguda (ADQI) publicó los criterios RIFLE, que diferencian entre tres clases de gravedad y dos etapas de resultado de FRA. La clasificación se basa en los cambios relativos de la

creatinina sérica o la tasa de filtración glomerular estimada y los volúmenes de orina absolutos. Si los resultados previos de creatinina no están disponibles, se puede suponer que la función renal basal era normal.

En 2005, Chertow y sus colegas demostraron que cambios aún más pequeños en la creatinina sérica que los sugeridos en la clasificación RIFLE, eran indicativos de disfunción renal significativa. Descubrieron que un aumento en la creatinina sérica en ( $\geq 0.3$  mg/dl ( $26.4$   $\mu\text{mol/l}$ ) durante el ingreso hospitalario se asoció independientemente con un 4.1 odds ratio (OR) aumentado para la muerte hospitalaria<sup>22</sup>. Aunque existen más escalas para su clasificación como la cinética de la creatinina o la escala KDIGO<sup>23-25</sup>, en la actualidad la escala AKIN (Acute Kidney Injury Network) es una de las que presenta mayor aceptación en los pacientes críticos<sup>26,27</sup>.

El fracaso renal tiene un diagrama diagnóstico que de acuerdo con su clasificación en prerrenal, parenquimatoso o postrenal, nos guiara a su causa diagnóstica para el enfoque terapéutico<sup>28</sup>. Es en el origen parenquimatoso donde su asociación con el fracaso respiratorio con IRA se hace de interrelación compleja, sin tener del todo claro sus relaciones causales ni si tienen un origen bidireccional deletéreo entre el riñón y pulmón. Una terapia ventilatoria perjudicial puede producir lesiones pulmonares que liberen mediadores inflamatorios en el pulmón y al translocarse a la circulación sistémica llegar a producir disfunción renal<sup>29</sup>. Así como también un fracaso renal agudo por otra causa pueda desencadenar fallo respiratorio.

Conocemos bien que el FRA tiene repercusión pronóstica en diferentes ámbitos en torno al paciente, además de incrementar los costes y prolongar la

estancia hospitalaria es un factor independiente de mortalidad temprana y tardía<sup>22</sup>. Sin embargo, a pesar de su alcance, no está bien definido su impacto en el pronóstico de aquellos pacientes que por causa de IRA precisan VMNI y es ahí donde su estudio nos podría dar información de elevada importancia<sup>30,31</sup>.

Uno de los lugares que concentran la mayor cantidad de técnicas y soporte orgánico son las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). En estas unidades encontraremos diferentes dispositivos y tecnología de soporte ventilatorio y como no puede ser de otra manera la VMNI es una de sus piedras angulares<sup>10,32</sup>. Concomitantemente también es un lugar donde el FRA es causa frecuente de ingreso, bien como fallo orgánico aislado o asociado a otras patologías<sup>22,33</sup>.

Es por ello por lo que desarrollamos este proyecto en una UCI polivalente y consideramos que los datos obtenidos podrían ser comparables con el de otras unidades de características homogéneas, así como por la estratificación de sus índices de gravedad.



## **II – REVISIÓN BIBLIOGRAFICA**



## II – REVISIÓN BIBLIOGRAFICA

### 2.1. ANTECEDENTES

#### 2.1.1. CRITERIOS GENERALES: COMPARATIVA ENTRE VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA Y NO INVASIVA Y SUS IMPLICACIONES

Los pacientes con insuficiencia respiratoria a menudo requieren ventilación mecánica para descargar los músculos respiratorios y apoyar el intercambio de gases hasta que mejore la fisiopatología que conduce a la insuficiencia respiratoria.

La ventilación invasiva mantiene una vía aérea permeable, pero cuando se usa durante un período prolongado de tiempo puede provocar neumonía asociada al ventilador<sup>34</sup>. Esto, a su vez, se asocia con una mayor morbilidad y tendencias hacia una mayor mortalidad<sup>35</sup>. Por estas razones, los médicos que atienden a pacientes que necesitan ventilación invasiva se esfuerzan por reducir la duración de la ventilación invasiva al tiempo que optimizan la posibilidad de una extubación exitosa<sup>36</sup>.

La ventilación no invasiva proporciona un método alternativo para apoyar la respiración de un paciente mediante el uso de ventilación con presión positiva con una máscara facial oronasal, nasal o total en la interfaz paciente-ventilador. La ventilación no invasiva preserva la capacidad del paciente para hablar y toser<sup>37</sup> y

se ha demostrado que reduce las complicaciones relacionadas con la intubación, especialmente la neumonía asociada al ventilador<sup>38,39</sup>.

Similar a la ventilación invasiva, la ventilación no invasiva puede reducir la frecuencia de la respiración, aumentar el volumen corriente, mejorar el intercambio de gases y descansar los músculos de la respiración<sup>40,41</sup>. La ventilación no invasiva ha sido ampliamente investigada como un tratamiento inicial para prevenir la intubación y las complicaciones relacionadas con la intubación y mejorar los resultados clínicos en pacientes seleccionados<sup>42,43</sup>. Muchos pacientes con insuficiencia respiratoria grave, nivel de conciencia alterado, inestabilidad hemodinámica o dificultad para eliminar las secreciones, sin embargo, se someten a intubación después de un intento fallido de ventilación no invasiva.

Para mitigar el efecto de las complicaciones asociadas con la ventilación invasiva prolongada, los investigadores han explorado el papel de la ventilación no invasiva en el destete de pacientes con ventilación invasiva. El destete no invasivo implica la extubación de los pacientes directamente a ventilación no invasiva con el fin de destetar para reducir la duración de la ventilación invasiva y, en consecuencia, las complicaciones relacionadas con la intubación. Desde que Udwadia y col. publicaron el primer informe que describe el uso de la ventilación no invasiva para facilitar la liberación de pacientes con fallo de destete de la ventilación invasiva en 1992,<sup>44</sup> varios estudios prospectivos no controlados<sup>45-48</sup>, ensayos controlados aleatorios tempranos y un metaanálisis temprano<sup>14</sup> han examinado su uso para facilitar el destete. Ese metaanálisis mostró un beneficio significativo del enfoque no invasivo sobre la duración de la estancia en el hospital y la duración total de la ventilación. El destete no invasivo también redujo

la mortalidad y la neumonía asociada al ventilador en comparación con el destete invasivo, sin embargo, hubo pocos eventos.

En los enfermos críticos, los adultos en cuidados intensivos de destete no invasivo se asocian con una disminución de la mortalidad, neumonía asociada al ventilador, tiempo de estancia en cuidados intensivos y hospital, duración total de la ventilación mecánica y duración de la ventilación invasiva.

En sus esfuerzos por optimizar el momento de la liberación de la ventilación invasiva, los médicos enfrentan el desafío de una compensación entre los riesgos asociados con la extubación fallida y las complicaciones asociadas con la ventilación invasiva prolongada<sup>49</sup> El destete no invasivo, al proporcionar soporte ventilatorio sin una vía aérea artificial, ofrece una posible solución a esta compensación. Sin embargo, los médicos pueden ser reacios a adoptar el enfoque no invasivo para el destete, debido a la necesidad de entregar una vía aérea protegida, las preocupaciones con respecto al soporte ventilatorio que se puede proporcionar con ventilación no invasiva y el mayor riesgo de neumonía asociada al ventilador si se requiere reintubación<sup>50</sup>. Además, queda por determinar el momento óptimo para la transición de los pacientes a ventilación no invasiva para el destete.

Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica pueden ser ideales para la ventilación no invasiva dada su capacidad para compensar la fatiga muscular respiratoria y la taquipnea, aumentar el volumen corriente y reducir la presión espiratoria positiva intrínseca<sup>42,51</sup>.

Los estudios incluidos varían en los métodos utilizados para identificar candidatos para el destete y para valorar e interrumpir el soporte mecánico. Los protocolos multidisciplinares para identificar candidatos para el destete y para la realización de ensayos diarios de respiración espontánea reducen la duración de la ventilación mecánica<sup>52-58</sup>.

### 2.1.2. HISTORIA, IMPLEMENTACIÓN Y USO DE LA VMNI

La historia de la VMNI se remonta a más de 100 años, pero no fue hasta 1987 que se desarrolló la VMNI "moderna"<sup>59</sup>. Define cualquier soporte ventilatorio que no requiera intubación traqueal del paciente. La VMNI se popularizó durante las epidemias de poliomielitis en los años cincuenta mediante la aplicación de un ventilador extratorácico de presión negativa (es decir, el "pulmón de hierro"). En ese momento, este tipo de ventilación era exitosa y era el único sistema que existía, aparte de la presión positiva a través de una traqueotomía permanente, que se utilizó en algunos casos. Sin embargo, la ventilación con presión negativa era compleja y no carecía de efectos secundarios, lo que requería un equipo de gestión altamente especializado. Por lo tanto, su uso no fue generalizado, y solo se usó en centros especializados. La VMNI avanzó a fines de los años ochenta con la llegada de la ventilación no invasiva de presión positiva a través de una máscara nasal para tratar la insuficiencia respiratoria en pacientes con enfermedad neuromuscular avanzada, afecciones restrictivas respiratorias o apnea del sueño. Desde entonces, su uso ha aumentado. En particular, la VMNI se considera actualmente el tratamiento inicial de elección para la insuficiencia respiratoria aguda<sup>60,61</sup>.

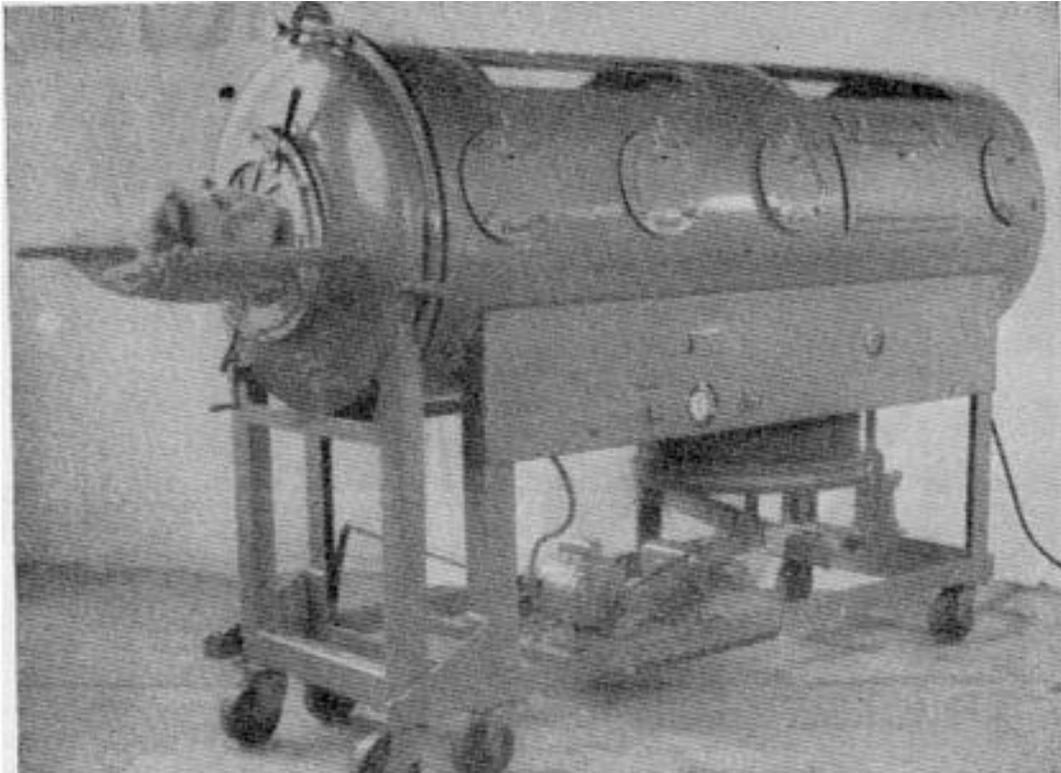


Figura 1. Pulmón de hierro.

Fuente: <https://terapiadomovimento.blogspot.com/>

El uso de VMNI en el contexto agudo de EPOC se produjo por primera vez en la década de 1990, cuando los resultados de los principales ensayos clínicos estuvieron disponibles. A pesar de los resultados negativos iniciales<sup>62</sup>, los ensayos posteriores demostraron claramente la utilidad clínica de la VMNI para tratar la insuficiencia respiratoria hipercápnica aguda debido a la EPOC. El hito principal fue probablemente el estudio de Plant et al <sup>63</sup>. Este estudio incluyó a 236 pacientes, la mitad de los cuales recibió terapia estándar más VMNI adicional. Los autores concluyeron que el uso temprano de VMNI para pacientes con EPOC leve y moderadamente acidóticos resulta en una mejora rápida de las variables fisiológicas, reduciendo tanto la necesidad de ventilación mecánica invasiva como la mortalidad hospitalaria. Aunque los participantes del estudio no fueron

confirmados espirométricamente, los autores incluyeron pacientes que ingresaron con un diagnóstico de exacerbaciones agudas de EPOC y sus resultados fueron consistentes con los obtenidos en otros ensayos<sup>64,65</sup>. Además, los autores demostraron que la VMNI tenía una adecuada relación coste-eficacia<sup>66</sup>. Varias investigaciones y metaanálisis posteriores confirmaron que la VMNI disminuye tanto la necesidad de intubación como la mortalidad en pacientes con EPOC que presentan insuficiencia respiratoria aguda<sup>60</sup>. Cabe destacar que este efecto se observó de manera constante tanto en las unidades de cuidados intensivos (UCI) como en las salas de paciente con patologías respiratorias<sup>67</sup>. Se han informado otras ventajas fisiológicas para pacientes sometidos a VMNI, incluida la resolución de la atelectasia obstructiva<sup>68</sup>. Actualmente, incluso con una indicación establecida, el uso de VMNI en la insuficiencia respiratoria aguda causada por exacerbaciones de la EPOC enfrenta desafíos importantes. A este respecto, quedan por abordar varios problemas, incluida la implementación, los lugares en los que se debe utilizar, los predictores de éxito, su uso en pacientes de edad avanzada y las nuevas indicaciones en situaciones agudas.



Figura 2. Tipos de Interfaz de VMNI.

1. Facial. 2. Oronasal. 3. Nasal. 4. Casco. Fuente: <https://www.mitepocwiki.net/>

A pesar de la evidencia con respecto a su eficacia, el uso y la implementación de ventilación mecánica no invasiva en la EPOC siguen siendo subóptimos. Una auditoría clínica realizada en el Reino Unido informó que los ingresos por EPOC tratados con VMNI en la práctica clínica habitual incluían pacientes gravemente enfermos. Sin embargo, esta auditoría planteó preocupaciones que desafiaron a la comunidad respiratoria a desarrollar mejoras clínicas apropiadas. Específicamente, numerosos pacientes ventilados tenían acidosis metabólica mixta, algunos sujetos elegibles no recibieron la VMNI, mientras que otros la recibieron de manera inapropiada. Además, en varios casos, la VMNI pareció usarse como un tratamiento de última hora en pacientes para quienes su eficacia sigue siendo incierta<sup>69</sup>.

Las directrices de consenso de la British Thoracic Society definen el fracaso del tratamiento como 1) un deterioro en las condiciones clínicas del paciente, 2) falta de mejora o deterioro en los parámetros de gases en sangre arterial, 3) desarrollo de nuevos síntomas o complicaciones que requieren intubación endotraqueal o ingreso en UCI, o 4) una disminución en el nivel de conciencia<sup>70</sup>. Los fallos pueden dividirse en tempranos y tardíos. Se define el fallo como temprano cuando ocurre dentro de las primeras 48 horas del uso de VMNI (ya sea con o sin un éxito inicial), mientras que las fallas tardías ocurren 48 horas después del inicio de la VMNI, luego de una respuesta inicial exitosa. De acuerdo con varios estudios observacionales<sup>71,72</sup>, los principales factores asociados con el fallo de la VMNI incluyen un estado nutricional deficiente, un nivel reducido de conciencia y una condición general deteriorada (como se refleja en un puntaje APACHE alto, pH bajo y/o alta presión parcial de dióxido de carbono). Dichas variables a su vez podrían estar influenciadas por la tolerancia del paciente a la VMNI, que está

directamente relacionada con la capacitación y la experiencia del personal con esta técnica<sup>73</sup>. Notablemente, un predictor significativo de éxito en pacientes con EPOC tratados por insuficiencia respiratoria hipercápnica aguda es la respuesta del paciente al tratamiento inicial de VMNI<sup>74</sup>. Debido a que la VMNI es un tratamiento eficaz, los pacientes deben experimentar una mejora dentro de unas pocas horas después del inicio de la ventilación. En consecuencia, las directrices internacionales recomiendan una segunda evaluación completa del paciente después de unas pocas horas de su uso. Cuando no se producen mejoras, el pronóstico es incierto. Ante el fallo de la VMNI, se debe tomar una decisión con respecto a la intubación de manera inmediata teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad subyacente y el nivel previo de discapacidad<sup>75,76</sup>.

En una auditoría europea de EPOC (centrada en el rendimiento clínico de los hospitales que trataron a pacientes con EPOC exacerbada en 13 países europeos), los investigadores evaluaron el grado de cumplimiento de las directrices clínicas basadas en datos de gases en sangre. Entre los pacientes que eran candidatos para recibir VMNI según los parámetros de gases en sangre arterial (es decir, acidosis moderada a severa e hipercapnia), solo el 51.0% se sometió a VMNI en consecuencia. A su vez, el 28.6% de los pacientes que fueron tratados con VMNI no cumplieron con los criterios de gases en sangre arterial<sup>77</sup>. En la misma auditoría, los autores encontraron que el 89.6% de los centros proporcionaron VMNI durante el ingreso<sup>78</sup>. Sin embargo, la variabilidad fue considerable (entre 60 y 100%), dependiendo del país y el tamaño del hospital. Los porcentajes fueron 84.2% para hospitales pequeños, 87.5% para hospitales medianos y 97.1% para hospitales grandes. Además, cuando los investigadores preguntaron si tenían la capacidad de ventilar de manera no invasiva a todos los pacientes elegibles, el 32.5% de los centros participantes declararon que no tenían los recursos para

ventilar a todos los sujetos elegibles que se presentaron durante todo el año. Esta respuesta fue independiente del tamaño del hospital, lo que sugiere un efecto similar en todos los tipos de centros<sup>78</sup>. En este escenario, los gerentes clínicos deben asegurarse de proporcionar los recursos adecuados necesarios para ventilar a todos los pacientes elegibles durante todo el año.

Un factor potencial que podría influir en la aplicación correcta de la VMNI durante todo el año podría estar relacionado con la curva de aprendizaje. En una investigación reciente, los autores realizaron un análisis de tendencia temporal de un estudio observacional retrospectivo basado en los datos básicos mínimos de alta hospitalaria destinados a evaluar la introducción de VMNI en pacientes hospitalizados por EPOC en todos los hospitales públicos de la región de Murcia (España) entre 1997 y 2010<sup>79</sup>. Aunque las mejoras observadas en términos de mortalidad global o duración de la estadia no alcanzaron significación estadística, la introducción de VMNI en estos hospitales redujo el número de pacientes que no recibieron ventilación asistida. Además, al usar un análisis de regresión, los autores demostraron una tendencia al alza en el uso de VMNI en los hospitales participantes.

De otra parte, debido a que los pacientes que requieren VMNI están gravemente enfermos, la progresión de las anomalías en el intercambio de gases y las condiciones clínicas en las primeras horas son primordiales para determinar los resultados clínicos después del episodio agudo inicial. En consecuencia, el uso de VMNI no es sencillo a pesar de la disponibilidad de ventiladores tecnológicamente avanzados. Es importante destacar que la terapia ventilatoria no invasiva en pacientes críticos requiere un conocimiento profundo de la fisiología

respiratoria (incluyendo la mecánica respiratoria y las anomalías en el intercambio de gases) y los dispositivos ventilatorios existentes (por ejemplo, interfaces y válvulas). Además, se necesita un nivel de monitoreo mínimo para su uso.

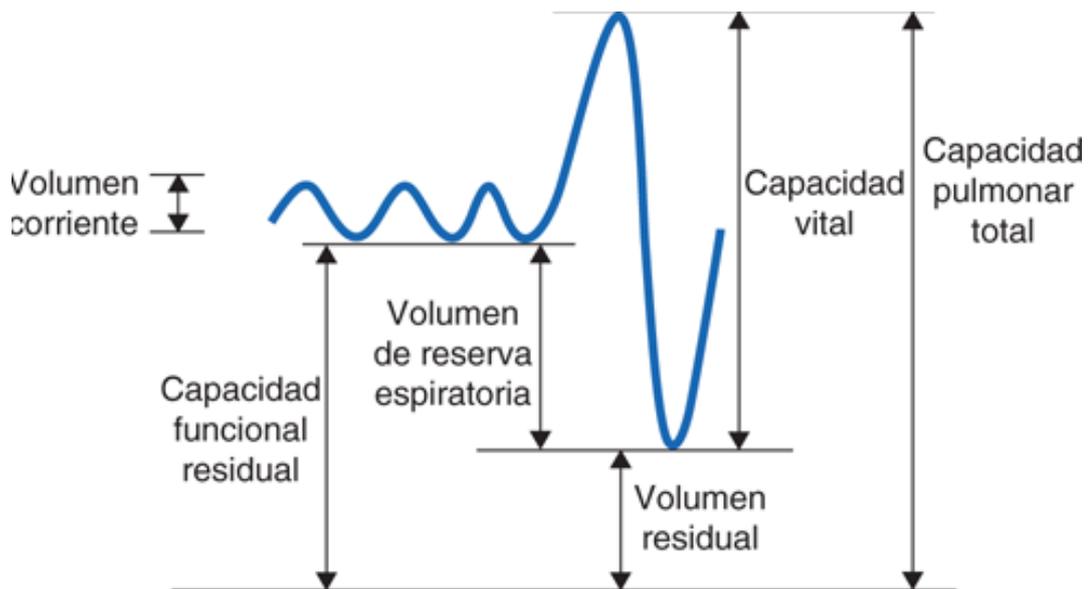


Figura 3. Fisiología respiratoria.

Fuente: Principios de medicina Interna. Harrison. McGraw-Hill Education.  
[www.accessmedicina.com](http://www.accessmedicina.com)

En un estudio prospectivo observacional de cohorte realizado salas convencionales de hospitalización<sup>80</sup>, además de las variables de pronóstico tradicionales, se detectó un uso inadecuado de la VMNI debido a la falta de capacitación del personal en todos los pacientes que presentaron fallo de la VMNI (riesgo relativo = 3.5; intervalo de confianza del 95% = 1.08-11.2;  $P = 0.007$ ). En este estudio, las advertencias más comunes incluyen:

1. La falta de conocimiento del personal sobre cómo operar el ventilador,

2. Un ajuste de máscara incorrecto que conduce a fugas excesivas, y
3. La incapacidad del personal para controlar la oxigenoterapia o para hacer frente a las alarmas del ventilador.

Posteriormente, Sumner et al<sup>81</sup> demostraron que el uso inadecuado de VMNI en áreas no designadas resultó en una mayor mortalidad del paciente. Sin embargo, también se ha argumentado que la VMNI puede administrarse de manera segura en una sala con personal y monitoreo adecuados cuando se usa para prevenir la intubación en pacientes que de otro modo serían estables<sup>82</sup>. Por lo tanto, un equipo capacitado, una cuidadosa selección de pacientes y una elección óptima del dispositivo pueden optimizar los resultados de la VMNI. En consecuencia, el debate sobre dónde aplicar la terapia se relaciona principalmente con los recursos hospitalarios disponibles y el conocimiento y la experiencia del personal más que con la ubicación real del uso de la VMNI. En consecuencia, se ha informado de una variabilidad sustancial tanto en la disponibilidad como en los recursos<sup>83</sup>. En el estudio de Plant et al<sup>63</sup>, el personal de enfermería recibió ocho horas de capacitación mensualmente durante los tres meses anteriores al estudio. Sin embargo, no hubo información disponible sobre el número mínimo de horas utilizadas para capacitar a los médicos para garantizar la implementación adecuada de la ventilación. Con base en estos resultados<sup>77</sup>, se puede suponer que tal entrenamiento puede ser suficiente. Sin embargo, dada la grave situación y la complejidad del proceso de gestión (particularmente en las primeras horas), se espera necesariamente pautas de consenso sobre los requisitos o condiciones mínimos para garantizar la capacitación óptima.

Suele garantizarse la capacitación adecuada del personal en las UCI. Sin embargo, los cuidados de la UCI son complejos y costosos, y no siempre son necesarios para todos los pacientes con EPOC exacerbada que requieren VMNI. En este sentido, recientemente se han implementado varias ubicaciones intermedias específicas (es decir, entre la UCI y la sala de patologías respiratorias) para la aplicación de VMNI en pacientes respiratorios. Dichas unidades semicríticas, intermedias o de alta dependencia han surgido recientemente en los países industrializados como una alternativa a las UCI, con el objetivo específico de proporcionar asistencia respiratoria no invasiva sin el entorno complejo y los costos de una UCI<sup>84</sup>.

### **2.1.3. ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS EN PACIENTES CRÍTICOS CON FRACASO RENAL AGUDO**

La epidemiología y el resultado del FRA en pacientes críticos en diferentes regiones del mundo no se conocen bien. Aunque se han realizado varios estudios epidemiológicos de FRA<sup>85-93</sup>, la mayoría son centros individuales<sup>33,88,89,91</sup> o si los centros múltiples están confinados a un solo país<sup>87,90,92-96</sup>. La prevalencia del período y la mortalidad hospitalaria informada en estos estudios han variado ampliamente (estudios de centro único: 1%-25%; estudios multicéntricos: 39%-71%) y la mayoría de los estudios no son comparables porque utilizaron diferentes criterios de inclusión. El primer estudio multinacional<sup>97</sup> que recopiló datos para un sistema de puntuación de gravedad general y proporcionó información adicional pero limitada e indirecta sobre la epidemiología del FRA, más del 90% de los centros participantes estaban en Europa o América del Norte.

Todos los estudios de FRA se han realizado en Australia, Europa o América del Norte.



Figura 4. Terapia sustitutiva renal.

Fuente: [www.baxter.com](http://www.baxter.com)

En este estudio<sup>98</sup>, el shock séptico fue el factor contribuyente más común al FRA. La frecuencia en que fue un factor que contribuyó al desarrollo de FRA fue de alrededor del 50% en todos los centros. La regresión logística mostró que el centro de estudio, la edad avanzada, el tiempo entre el hospital y la inclusión en el estudio, la puntuación SAPS II, el uso de ventilación mecánica y los vasopresores fueron factores de riesgo significativos independientes para la mortalidad. Estos hallazgos son consistentes con hallazgos previos<sup>86-88,96,97</sup>. Los efectos del tiempo entre el ingreso hospitalario y la inclusión en el estudio (desarrollo de FRA) sugieren que el desarrollo tardío del FRA mientras está en el hospital selecciona un grupo particular de pacientes con un pronóstico desfavorable.

Encontraron que la mortalidad observada fue significativamente mayor que la mortalidad predicha por SAPS II (60.3% vs 45.6%;  $P < .001$ ). La cohorte de desarrollo para el puntaje SAPS II excluyó pacientes con quemaduras, atención coronaria y cirugía cardíaca<sup>99</sup>. En este estudio, había aproximadamente 300 pacientes de cirugía cardíaca y 10 pacientes con quemaduras. Seis centros de estudio incluyeron algunos pacientes de sus unidades de atención coronaria, aunque dichos pacientes contribuyeron a una población pequeña. Por lo tanto, recalcularon la mortalidad observada y pronosticada después de excluir a los pacientes de cirugía cardíaca y descubrieron que la diferencia en la mortalidad observada frente a la predicha seguía siendo significativa (61.3% vs 46.1%;  $P < .001$ ). Varios estudios epidemiológicos de SAPS II<sup>90,92,96</sup> para FRA han informado previamente varias relaciones entre la mortalidad observada y predicha (desde la sobreestimación hasta la subestimación). Teniendo en cuenta que este estudio es multinacional y, por lo tanto, bastante representativo de una variedad de

poblaciones, es probable que SAPS II generalmente subestima la mortalidad en pacientes con FRA.

Encontraron que la mayoría de los sobrevivientes de FRA (86%) eran independientes de la diálisis al alta hospitalaria. Aunque estos resultados son consistentes con los ensayos clínicos recientes de FRA<sup>100-102</sup>, son mejores que las estimaciones de grandes estudios epidemiológicos en los Estados Unidos en los que se cree que aproximadamente el 65% de los pacientes sobrevivientes están libres de diálisis al alta hospitalaria<sup>103</sup>.

Sus autores, señalan que el estudio tiene varias limitaciones, entre otros. Primero, los centros optaron por participar en este estudio y probablemente no sean representativos de ningún país. Por lo tanto, es probable que haya un sesgo de autoselección hacia los centros con un interés particular en FRA y su gestión. Es posible que estos centros hayan manejado más pacientes con FRA, los hayan tratado de manera más agresiva, hayan usado la TSR continua con mayor frecuencia y hayan producido resultados diferentes en comparación con otras instituciones. Sin embargo, el período de prevalencia del FRA, las características demográficas de los pacientes y la mortalidad general fueron similares a los estudios anteriores.

Segundo, este es un estudio observacional, no un ensayo controlado aleatorio. Sin embargo, el tamaño de la muestra es el más grande en la literatura y los datos

se recopilaron en 23 países de todo el mundo. Como tal, este estudio proporciona las primeras estimaciones disponibles de tratamiento global y resultados para FRA. No incluyeron algunas variables potencialmente importantes en el análisis multivariado, como el modo y la intensidad de la TSR, el momento del comienzo del tratamiento y el diagnóstico de ingreso hospitalario. No incluyeron el modo o la intensidad de TSR como variables en el análisis de regresión logística porque aproximadamente un tercio de los pacientes no fueron tratados con estas terapias. El modo y la intensidad de la TSR puede afectar el resultado de los pacientes con FRA, pero los datos disponibles son inconsistentes<sup>100,102,104-106</sup>.

En tercer lugar, sólo consideraron las variables clínicas iniciales y los datos obtenidos en la inclusión del estudio en su análisis. Este componente del estudio se centra en los aspectos epidemiológicos del FRA, y esta elección probablemente afectó sus hallazgos. Si hubieran recopilado información en el hospital o en el ingreso a la UCI, podrían haber encontrado que otras variables influyeron en el resultado final. Sin embargo, el foco de esta investigación se relacionó con la aparición del FRA en la UCI y la comprensión de qué factores detectables en ese momento podría haber influido en el resultado posterior.

Cuarto, su definición de FRA probablemente fue sesgada hacia un alto nivel de severidad. Por otro lado, no existen definiciones aceptadas o validadas de FRA para pacientes críticos. No proporcionaron a los médicos una definición estandarizada de insuficiencia renal crónica. No existe una definición consensuada en este contexto y el diagnóstico es complejo e involucra datos obtenidos de la

historia, análisis bioquímicos, tamaño corporal, sexo, información hematológica e imágenes. Consideraron poco probable que esto haya influido en sus hallazgos principales porque la prevalencia del período fue esencialmente la misma que la encontrada en estudios anteriores<sup>86-88,96,97</sup>. A diferencia de algunos de estos estudios, no encontraron que los pacientes con insuficiencia renal crónica tuvieran un mejor resultado una vez que corrigieron otras variables. Esta diferencia puede reflejar el efecto de los centros de estudio fuera de los países desarrollados, el mayor número de variables disponibles para el análisis y las diferencias en el impacto de la atención premórbida y las comorbilidades una vez que se incluyen pacientes de países en desarrollo.

En resumen, llevaron a cabo un estudio epidemiológico multinacional, multicéntrico, prospectivo del FRA que incluye la muestra más grande y representativa de UCI y pacientes con FRA hasta ahora. Encontraron un período de prevalencia de FRA en la UCI de aproximadamente el 6%, con cerca de dos tercios de estos pacientes que reciben TSR. En este estudio, la disfunción renal premórbida era común, la sepsis era la causa dominante de FRA en la UCI, las puntuaciones de SAPS II subestimaban la mortalidad y la mayoría de los sobrevivientes eran independientes de la diálisis al alta hospitalaria.

## 2.2. MARCO TEORICO

### 2.2.1. ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad común caracterizada por obstrucción progresiva del flujo de aire, inflamación crónica en los pulmones y la aparición de síntomas persistentes y exacerbaciones agudas<sup>107</sup>. Hasta el 40% de los pacientes con EPOC tienen un fenotipo eosinófilo, definido como un recuento diferencial de eosinófilos en sangre periférica del 2% o más, lo que equivale a aproximadamente 150 a 200 eosinófilos por milímetro cúbico<sup>108,109</sup>. Los recuentos de eosinófilos en sangre de este nivel están asociados con un mayor riesgo de exacerbaciones de la EPOC; El riesgo puede mitigarse parcialmente mediante el tratamiento a largo plazo con glucocorticoides inhalados<sup>110,111</sup>. Además, estos pacientes tienen una buena respuesta al tratamiento de las exacerbaciones agudas con glucocorticoides orales<sup>112,113</sup>. Estos hallazgos son consistentes con un papel patogénico para los eosinófilos en las exacerbaciones de la EPOC y proporcionan una sólida justificación para las terapias que inhiben específicamente la inflamación eosinofílica.

Las pautas de tratamiento actuales de la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD) para la EPOC recomiendan el uso de mantenimiento de la terapia triple inhalada que incluye una combinación de glucocorticoides inhalados, agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada y antagonistas de los receptores muscarínicos de acción prolongada en pacientes con frecuencia exacerbaciones que no tienen resultados adecuados con otros tratamientos<sup>107</sup>. Sin embargo, se informa que aproximadamente del 30 al 40% de los pacientes

continúan con exacerbaciones moderadas o graves a pesar de recibir terapia triple inhalada<sup>114,115</sup>.

### **Definición y patogenia**

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad común, prevenible y tratable caracterizada por síntomas respiratorios persistentes y limitación del flujo de aire que se debe a anomalías en las vías respiratorias y / o alveolares, generalmente causadas por una exposición significativa a partículas o gases nocivos.

La limitación crónica del flujo de aire que caracteriza la EPOC es causada por una mezcla de enfermedad de las vías respiratorias pequeñas (p. Ej., Bronquiolitis obstructiva) y destrucción del parénquima (enfisema), cuyas contribuciones relativas varían de persona a persona. La inflamación crónica causa cambios estructurales, estrechamiento de las vías respiratorias pequeñas y destrucción del parénquima pulmonar. La pérdida de vías aéreas pequeñas puede contribuir a la limitación del flujo aéreo y la disfunción mucociliar, un rasgo característico de la enfermedad.

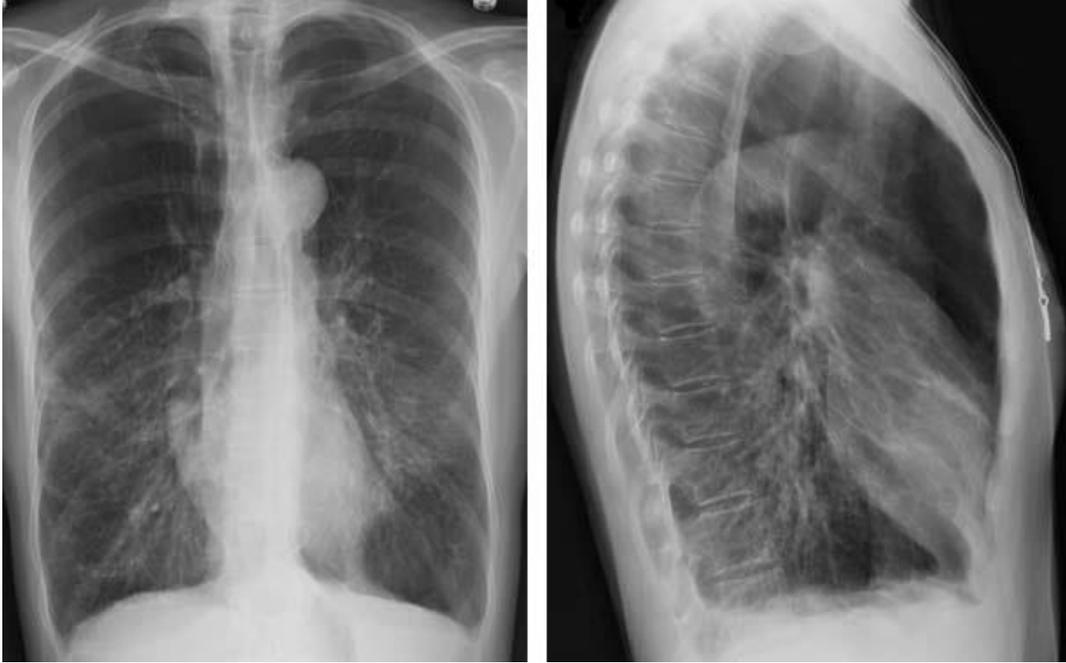


Figura 5. Radiografía de torax en paciente con EPOC tipo enfisema.

Fuente <https://www.radiologyinfo.org/>

Los síntomas respiratorios crónicos pueden preceder al desarrollo de la limitación del flujo de aire y estar asociados con eventos respiratorios agudos<sup>116</sup>. Pueden existir síntomas respiratorios crónicos en individuos con espirometría normal<sup>116,117</sup>, y un número significativo de fumadores sin limitación del flujo aéreo tienen evidencia estructural de enfermedad pulmonar manifestada por la presencia de enfisema, engrosamiento de la pared de las vías respiratorias y atrapamiento de gases<sup>117</sup>.

#### **Factores que influyen en el desarrollo y la progresión de la enfermedad**

Aunque fumar cigarrillos es el factor de riesgo de EPOC mejor estudiado, los estudios epidemiológicos demuestran que los no fumadores también pueden desarrollar una limitación crónica del flujo de aire<sup>118</sup>. En comparación con los fumadores con EPOC, nunca los fumadores con limitación crónica del flujo de aire tienen menos síntomas, enfermedad más leve y una menor carga de inflamación sistémica<sup>119</sup>. Nunca los fumadores con limitación crónica del flujo de aire no tienen un mayor riesgo de cáncer de pulmón o comorbilidades cardiovasculares; sin embargo, tienen un mayor riesgo de neumonía y mortalidad por insuficiencia respiratoria<sup>119</sup>.

Los procesos que ocurren durante la gestación, el nacimiento y las exposiciones durante la infancia y la adolescencia afectan el crecimiento pulmonar<sup>120,121</sup>. La función pulmonar máxima alcanzada reducida (medida por espirometría) puede identificar a las personas con mayor riesgo de EPOC<sup>122</sup>. Los factores en la vida temprana denominados "factores de desventaja infantil" son tan importantes como fumar en exceso para predecir la función pulmonar en la vida adulta<sup>123</sup>.

Los fumadores de cigarrillos tienen una mayor prevalencia de síntomas respiratorios y anomalías de la función pulmonar, una mayor tasa anual de disminución del volumen espiratorio forzado (FEV)<sup>116</sup> y una mayor tasa de mortalidad por EPOC que los no fumadores<sup>124</sup>. Otros tipos de tabaco (por ejemplo, tubo, cigarro, pipa de agua)<sup>125-127</sup> y marihuana<sup>128</sup>, también son factores de riesgo para la EPOC. La exposición pasiva al humo del cigarrillo, también conocida como humo de tabaco ambiental, también puede contribuir a los

síntomas respiratorios y a la EPOC<sup>129</sup> al aumentar la carga total de partículas y gases inhalados del pulmón. Fumar durante el embarazo puede suponer un riesgo para el feto al afectar el crecimiento y el desarrollo del pulmón dentro del útero y posiblemente preparar el sistema inmunitario<sup>130</sup>.

Las exposiciones ocupacionales, incluidos los polvos orgánicos e inorgánicos, los agentes químicos y los humos, son factores de riesgo subestimados para el desarrollo de EPOC<sup>131,132</sup>.

La madera, el estiércol animal, los residuos de cultivos y el carbón, que normalmente se queman en fuegos abiertos o en estufas que funcionan mal, pueden conducir a la contaminación del aire interior<sup>133</sup>. La contaminación interior por la cocción y calefacción de biomasa en viviendas con poca ventilación es un riesgo de EPOC<sup>134-136</sup>.

El asma puede ser un riesgo para el desarrollo de limitación crónica del flujo de aire y EPOC<sup>137</sup>.

La hiperreactividad de las vías respiratorias puede existir sin un diagnóstico clínico de asma y es un predictor independiente de EPOC y mortalidad respiratoria en estudios de población<sup>138,139</sup>. Puede indicar un riesgo de disminución excesiva de la función pulmonar en la EPOC leve<sup>140</sup>.

Una historia de infección respiratoria infantil grave se asocia con una función pulmonar reducida y un aumento de los síntomas respiratorios en la edad adulta<sup>141</sup>. La infección por VIH acelera la aparición de enfisema y EPOC relacionados con el tabaquismo<sup>142</sup>; la tuberculosis también se ha identificado como un riesgo para la EPOC, así como una comorbilidad potencial<sup>143-145</sup>.

### 2.2.2. NEUMONIA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) representa una carga de infección significativa en todo el mundo, y a menudo se complica por sepsis<sup>6,146-148</sup>. El reconocimiento temprano de la sepsis es fundamental para guiar el tratamiento, mejorar los resultados y disminuir los costos<sup>149-151</sup>. Por el contrario, en pacientes con infección no complicada, se debe evitar el sobre tratamiento para evitar daños innecesarios.

La sepsis es un síndrome caracterizado por una respuesta desregulada del huésped a la infección que conduce a una disfunción orgánica potencialmente mortal<sup>149</sup>.

En 2016, el Grupo de trabajo Sepsis-3 actualizó las recomendaciones anteriores principalmente con el objetivo de diferenciar con precisión entre sepsis e infección no complicada<sup>149</sup>. Al aplicar un enfoque basado en datos para identificar a los pacientes en riesgo de peores resultados, el Grupo de trabajo propuso una nueva definición clínica, eliminando la necesidad de criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). Por lo tanto, en pacientes infectados, la

sepsis se definió clínicamente por un aumento en la puntuación de la Evaluación de la insuficiencia orgánica (SOFA) secuencial (relacionada con la sepsis) de dos puntos o más. Además, se ha propuesto una puntuación de cabecera para la estratificación del riesgo, a saber, el SOFA rápido (qSOFA), que incorpora hipotensión, estado mental alterado y taquipnea<sup>149,152</sup>.

En pacientes con NAC, se han desarrollado varios puntajes para identificar pacientes de alto riesgo y apoyar las decisiones terapéuticas<sup>6,153</sup>. Dos de estos puntajes, Confusión, Urea, Frecuencia respiratoria, Presión arterial y edad (CURB-65) e Índice de gravedad de la neumonía (PSI), son puntajes bien validados para respaldar el manejo y el pronóstico de la NAC<sup>153,154</sup>. Las simplificaciones de CURB-65 (es decir, confusión, frecuencia respiratoria y presión arterial CRB-65 y CRB)<sup>155</sup> se han desarrollado y validado para facilitar el proceso de estratificación de riesgos; estos puntajes simplificados no requieren análisis de sangre<sup>156</sup>, como en el qSOFA. Sin embargo, las definiciones de los parámetros de hipotensión y taquipnea en la herramienta CRB difieren de las de qSOFA.

### 2.2.3. EDEMA PULMONAR AGUDO

El edema pulmonar agudo es una emergencia médica que requiere tratamiento inmediato<sup>5</sup>. Se caracteriza por disnea e hipoxia secundarias a la acumulación de líquido en los pulmones que dificulta el intercambio de gases y la distensibilidad pulmonar<sup>157</sup>.

La tasa de mortalidad a un año para pacientes ingresados en el hospital con edema pulmonar agudo es de hasta 40%<sup>158</sup>. Las causas más comunes de edema pulmonar agudo incluyen isquemia miocárdica, arritmias (por ejemplo, fibrilación auricular), disfunción valvular aguda y sobrecarga de líquidos. Otras causas incluyen embolia pulmonar, anemia y estenosis de la arteria renal<sup>159</sup>. La no adherencia al tratamiento y los efectos adversos del fármaco también pueden precipitar el edema pulmonar.

No existen datos australianos actuales sobre la incidencia de edema pulmonar agudo o insuficiencia cardíaca. Sin embargo, los datos autoinformados de 2011–2012 estimaron que 96 700 adultos tenían insuficiencia cardíaca, de los cuales dos tercios tenían al menos 65 años<sup>158</sup>. La mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica tendrán al menos un episodio de edema pulmonar agudo que requiere tratamiento en el hospital<sup>160</sup>.

Existen varias pautas clínicas diferentes para el tratamiento del edema pulmonar agudo<sup>161–166</sup>. Sin embargo, estos se basan principalmente en pruebas de baja calidad y la opinión de expertos. Los objetivos del tratamiento son proporcionar alivio sintomático, mejorar la oxigenación, mantener el gasto cardíaco y la perfusión de órganos vitales, y reducir el exceso de líquido extracelular. Se debe identificar cualquier causa subyacente al comenzar el tratamiento.

Los medicamentos utilizados en el tratamiento incluyen nitratos, diuréticos, morfina e inotrópicos. Algunos pacientes requerirán asistencia ventilatoria.

## Soporte ventilatorio

El primer paso para mejorar la ventilación de los pacientes con edema pulmonar agudo es asegurarse de que se coloquen sentados<sup>5</sup>. Esto reduce el desajuste ventilación-perfusión y ayuda con su trabajo de respiración. El oxígeno no se recomienda de manera rutinaria para pacientes sin hipoxemia, ya que la hiperoxemia puede causar vasoconstricción, reducir el gasto cardíaco y aumentar la mortalidad a corto plazo<sup>167</sup>. Existe el riesgo de que la prescripción de oxígeno para un paciente sin aliento en ausencia de hipoxemia pueda enmascarar el deterioro clínico y, por lo tanto, retrasar el tratamiento adecuado<sup>164</sup>. El oxígeno suplementario y la ventilación asistida solo deben usarse si la saturación de oxígeno es inferior al 92%<sup>164</sup>.

Si es necesario, se debe administrar oxígeno para lograr una saturación de oxígeno objetivo del 92-96%. Dependiendo del escenario clínico, la titulación de oxígeno puede ocurrir usando varios dispositivos de suministro de oxígeno. Estos incluyen hasta 4 L / minuto a través de cánulas nasales, 5-10 L / minuto a través de una máscara, 15 L / minuto a través de una máscara de depósito o cánulas nasales de alto flujo con una fracción de oxígeno inspirado mayor al 35%.

Para los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la saturación de oxígeno objetivo es 88-92% y se recomienda el uso de una máscara Venturi con oxígeno inspirado establecido en 28%<sup>164</sup>.

Si el paciente tiene dificultad respiratoria, acidosis o hipoxia, a pesar del oxígeno suplementario, está indicada la ventilación no invasiva<sup>157</sup>. No existe un beneficio clínico significativo de la ventilación con presión positiva en las vías respiratorias de dos niveles (BiPAP) sobre la ventilación con presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP), por lo que la modalidad elegida debe guiarse por la disponibilidad local<sup>168,169</sup>. La ventilación no invasiva debe comenzarse al 100% de oxígeno con ajustes iniciales recomendados de 10 cm de presión de agua para CPAP y 10/4 cm de presión de agua (presión positiva inspiratoria/presión positiva espiratoria) para BiPAP<sup>170</sup>. Las contraindicaciones para la ventilación no invasiva incluyen hipotensión, posible neumotórax, vómitos, alteración del nivel de conciencia o incumplimiento<sup>161</sup>.

Si, a pesar de la ventilación no invasiva, hay hipercapnia persistente, hipoxemia o acidosis, se debe considerar la intubación<sup>161</sup>. Otras indicaciones para la intubación incluyen signos de agotamiento físico, disminución del nivel de conciencia o shock cardiogénico. La intubación endotraqueal solo se indica en un número muy limitado de casos y conlleva riesgos y desafíos inherentes. La inducción de secuencia rápida debe modificarse para tener en cuenta el compromiso hemodinámico del paciente. Después de la intubación, generalmente se requiere una aspiración constante y la ventilación puede ser muy difícil<sup>171</sup>. Además, es probable que la ventilación con presión positiva potencie cualquier hipotensión.

#### 2.2.4. VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA

La ventilación mecánica no invasiva (VMNI) se ha convertido en un enfoque establecido en el manejo de pacientes con insuficiencia respiratoria aguda, con una fuerte evidencia de sus beneficios en pacientes con exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica<sup>13,42,172</sup> y edema pulmonar cardiogénico<sup>173</sup>. La VMNI no se usa con poca frecuencia en el tratamiento de pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)<sup>174-176</sup>, como lo demuestra su reconocimiento formal en los criterios de Berlín para SDRA introducidos en 2012<sup>177</sup>.

Las ventajas potenciales de la VMNI en el tratamiento de pacientes con SDRA se relacionan principalmente con la evitación de complicaciones relacionadas con la sedación, la parálisis muscular y las complicaciones asociadas con el ventilador asociadas con la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica invasiva (VMI)<sup>178</sup>.

Inicialmente, el uso de la VMNI en pacientes con SDRA se centró en pacientes inmunocomprometidos, como aquellos con neoplasias hematológicas<sup>16,179-182</sup>. Sin embargo, la VMNI se ha utilizado en una selección más amplia de pacientes con SDRA<sup>176</sup>. Es preocupante que la evidencia que respalda el uso de VMNI en pacientes con SDRA se basa en muestras relativamente pequeñas<sup>174,183</sup>.

Existen varias preocupaciones con respecto al uso de VMNI en pacientes con SDRA. El subgrupo de SDRA con mayor probabilidad de beneficiarse de la VMNI sigue sin estar claro. Aunque cierta literatura sugiere que la VMNI puede reservarse mejor para pacientes con SDRA leve (es decir, pacientes con una relación  $PaO_2 / FiO_2$  de 200–300 mm Hg)<sup>184,185</sup>, no lo es siempre el caso en la práctica<sup>186</sup>. Aunque algunos factores que conducen al fracaso de la VMNI en pacientes con SDRA se entienden mejor, se han estudiado relativamente pocos pacientes<sup>187,188</sup>. Por lo tanto, el impacto de la VMNI en el resultado del SDRA no se comprende bien. En particular, se han planteado preocupaciones sobre el impacto de la VMNI prolongada en ausencia de una mejora del estado respiratorio, lo que podría retrasar la intubación traqueal y la VMI<sup>186,188–190</sup>. La definición reciente de SDRA en Berlín no especifica si los pacientes con SDRA tratados con VMNI deben clasificarse todos con SDRA "leve" o si la estratificación de severidad de la relación  $PaO_2/FiO_2$  es más apropiada<sup>191</sup>.



Figura 6. Soporte ventilatorio con VMNI.

Fuente [www.philips.es](http://www.philips.es)

Por estas razones, en el estudio LUNG SAFE, el objetivo secundario preespecificado clave (Estudio de observación grande para comprender el impacto global de la insuficiencia respiratoria aguda grave)<sup>192</sup> fue describir la práctica actual del uso de la VMNI en el SRDA.

En este estudio<sup>192</sup> el objetivo principal fue determinar la proporción de pacientes manejados con VMNI en los días 1 y 2 después del cumplimiento de los criterios de diagnóstico para SDRA. Los objetivos secundarios incluyeron determinar la utilidad de las categorías de severidad de la relación PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> en la clasificación de pacientes con VMNI, características de pacientes manejados con VMNI, entornos ventilatorios utilizados en estos pacientes, factores asociados con fallo de VMNI y la asociación entre el uso de VMNI y mortalidad en pacientes con SDRA.

De los 2.813 pacientes que fueron diagnosticados con criterios de SDRA dentro de los 2 días de desarrollar fallo respiratorio inscritos en el estudio LUNG SAFE, 436 (15.5%) fueron tratados con VMNI en los días 1 y 2 de SDRA. Los pacientes con VMNI eran mayores y tenían más comorbilidades, pero tenían puntuaciones SOFA no pulmonares más bajas en comparación con los pacientes con VM invasiva. El fracaso de la VMNI ocurrió en 134 (30.7%) pacientes, lo que requirió un cambio a VMI. Clasificación de la gravedad del SDRA según PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> las categorías de proporción indicaron una mayor intensidad de tratamiento y un peor resultado, como se observa en pacientes con SDRA manejados con VMI. De interés, las tasas de solicitudes de VMNI fueron similares en todas las categorías de gravedad del SDRA. Aunque la mortalidad bruta no fue diferente, después del ajuste por covariables, la VMNI se asoció con una mayor mortalidad en la UCI (pero no en el hospital). Este hallazgo parecía confinado, en el análisis de propensión coincidente, a los pacientes más severos (es decir, aquellos con una relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <150 mm Hg).

El hallazgo de que el uso de VMNI fue similar en todas las categorías de severidad de SDRA fue sorprendente dado el hecho de que las recomendaciones para el uso de VMNI en SDRA sugieren que su uso se restrinja a SDRA leve<sup>185</sup>. Aunque las tasas de éxito de la VMNI en el SDRA leve fueron del 78%, esto disminuyó al 58% en el SDRA moderado y al 53% en el SDRA grave, de acuerdo con los hallazgos anteriores<sup>190</sup>. Aunque la VMNI se ha demostrado ser beneficioso en el subgrupo de pacientes con inmunosupresión/enfermedades neoplásicas<sup>172-176</sup>, la presencia de estas enfermedades no se asoció con un mayor uso de la VMNI en nuestros pacientes. El uso de VMNI parecía estar asociado con otros factores, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica preexistente, la insuficiencia cardíaca congestiva y la insuficiencia renal crónica.

Aunque la definición de Berlín reconoce claramente que el diagnóstico de SDRA puede ser realizado por pacientes sometidos a VMNI, la definición es menos clara sobre cómo se debe determinar la gravedad del SDRA en estos pacientes. Aunque algunos autores utilizaron las bandas de gravedad de PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> también para pacientes con VMNI<sup>193</sup>, otros consideraron que los pacientes con PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de menos de 200 mm Hg no podían clasificarse según la definición de Berlín y estos pacientes fueron excluidos del análisis<sup>191</sup>. Los resultados respaldan el uso de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> para clasificar a los pacientes con VMNI como leves, moderados y severos: el empeoramiento de las categorías de SDRA se asoció con un soporte de ventilación más prolongado y agresivo, y peores resultados del paciente.

El uso de VMNI se asoció con diferencias importantes en el tratamiento clínico de pacientes con SDRA, lo que podría explicarse, en parte, por el hecho de que el uso de VMNI se asoció de forma independiente con un menor reconocimiento de SDRA por parte de los médicos tanto al inicio del estudio como en cualquier momento. Curiosamente, los médicos reconocieron el SDRA con mucha más frecuencia en pacientes que falló la VMNI, como lo demuestra la tasa muy alta de reconocimiento tardío en estos pacientes. Los pacientes con VMNI recibieron niveles más bajos de PEEP (con un valor medio de 7 cm H<sub>2</sub>O) en todas las categorías de SDRA y un uso predominante de FiO<sub>2</sub> para corregir la hipoxemia. Este hallazgo es clínicamente relevante, porque la aplicación de niveles más altos de PEEP se ha asociado con mejores resultados en pacientes con SDRA moderado a severo<sup>194</sup>. Aunque el uso de PEEP más bajo puede verse como inherente al uso de VMNI, debido a las restricciones en el aumento de la presión de las vías respiratorias, estos resultados también destacan los efectos de la falta de control sobre el impulso respiratorio. La ventilación minuto fue mayor en pacientes con VMNI como resultado de una frecuencia respiratoria y volúmenes corrientes más altos. Los volúmenes corrientes también fueron superiores a los 6–8 ml / kg de peso corporal ideal recomendado para la ventilación con protección pulmonar. Estos datos deben interpretarse con cautela, ya que los midieron solo en un subconjunto de pacientes con VMNI y existen limitaciones con respecto a la precisión de la medición del volumen corriente durante la VMNI. En pacientes con VMNI, la ventilación por minuto aumentó con una mayor severidad del SDRA durante la VMNI sin diferencias significativas en la PaCO<sub>2</sub>, lo que sugiere que el aumento del impulso respiratorio del paciente compensa el aumento del espacio muerto. En los pacientes que fracasó la VMNI, la institución de VMI se asoció con un aumento de PEEP, disminución de la fracción de oxígeno y mejores proporciones de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, así como disminuciones en el volumen corriente y la

frecuencia respiratoria, lo que condujo a una caída de aproximadamente 30% de ventilación minuto, resultando en un aumento de PaCO<sub>2</sub>. La configuración del ventilador en los pacientes en transición a VMI estaba más cerca de las configuraciones de protección que las observadas antes del fallo de la VMNI, lo que sugiere que la institución de VMI (que podría haber requerido una mayor sedación) facilitó un mejor control del volumen corriente y las presiones de las vías respiratorias, posiblemente disminuyendo el riesgo de lesión pulmonar.

El fracaso de la VMNI se asoció con un aumento sustancial en el riesgo de muerte, con una mortalidad más alta que para el SDRA grave manejado con VMI. Aunque este hallazgo puede reflejar el hecho de que estos pacientes estaban más enfermos al comienzo de la VMNI y empeoraron con el tiempo, subraya la necesidad de una cuidadosa selección de pacientes al considerar el uso de la VMNI en el SDRA. Los factores asociados independientemente con el fracaso de la VMNI incluyeron una puntuación SOFA no pulmonar más alta y una frecuencia respiratoria más alta. Evaluar la respuesta del paciente a la VMNI también es importante, con el aumento porcentual de PaCO<sub>2</sub> durante los primeros 2 días de tratamiento también asociado con el fracaso de la VMNI. Una disminución de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. La relación entre los días 1 y 2 de tratamiento se asoció independientemente con un aumento de la mortalidad en pacientes con VMNI. Estos parámetros podrían usarse para estratificar a los pacientes cuando decidan tratar a pacientes con VMNI o cuando decidan terminar con la VMNI y proceder a la VMI.

Es preocupante el hallazgo de que el uso de VMNI parece estar asociado con una mayor mortalidad en la UCI. Después de ajustar los posibles factores de confusión, un paciente tratado con VMNI al inicio del SDRA parecía tener un riesgo 30% mayor de morir en la UCI en comparación con un paciente similar tratado con VMI. Este resultado debe interpretarse con cautela, ya que no se confirmó la mortalidad hospitalaria y es en parte discrepante con el análisis de propensión coincidente (afectado por una potencia menor debido al menor número de pacientes incluidos). Finalmente, aunque el modelo no destacó ningún efecto de la interacción entre VMNI y PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> relación con la mortalidad, en la cohorte de propensión coincidente, la mortalidad en la UCI fue significativamente mayor para la VMNI que para la VMI en la cohorte de pacientes con PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> inferior a 150 mm Hg. A este respecto, los datos son consistentes con informes anteriores que muestran un aumento en las tasas de fallo de VMNI, en pacientes con una relación PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> menor o igual a 150 mm Hg<sup>195</sup>.

El estudio LUNG SAFE representa uno de los conjuntos de datos prospectivos más grandes de pacientes con SDRA tratados con VMNI. Sin embargo, tiene limitaciones. Para limitar la carga sobre los investigadores, se recopilaron datos con una frecuencia de una vez al día y no recolectaron horas de duración del tratamiento con VMNI, un factor que anteriormente se consideraba importante para el éxito y el fracaso de la VMNI<sup>196</sup>. Por esta razón, consideraron conservadoramente a los pacientes con VMNI como aquellos que se sometieron a este tratamiento en los días 1 y 2. Los pacientes tratados con VMNI por un período más corto y posteriormente intubados fueron considerados en el grupo de VMI. Esto se hizo para evitar considerar como pacientes con VMNI a aquellos que solo reciben un breve ensayo de VMNI, o que ingresaron a la UCI mientras

recibían VMNI, y después fueron intubados rápidamente. En estos pacientes, parece probable que el impacto de la VMI probablemente tenga el efecto predominante en el resultado del paciente. Claramente, un inconveniente de este enfoque es la posible subestimación de la tasa de fallo de la VMNI. No incluyeron pacientes sometidos a oxígeno de alto flujo, porque estos pacientes no cumplían con los criterios de Berlín para SDRA<sup>197,198</sup>. No recopilamos datos sobre el tipo de interfaz utilizada para VMNI, que puede ser un determinante potencialmente importante del éxito de VMNI<sup>199</sup>. Además, no recopilamos los puntajes de severidad de los pacientes, como la fisiología aguda y la evaluación de salud crónica y el puntaje simplificado de fisiología aguda, sino que confiaron en el puntaje SOFA para caracterizar la severidad no pulmonar de la gravedad de la enfermedad. Finalmente, aunque recopilamos datos sobre la presencia de decisiones de limitación del tratamiento, no pudimos excluir por completo la posibilidad de que los médicos hayan sido reacios a usar VMI en pacientes con mayor riesgo de morir debido a afecciones médicas preexistentes (como se sugiere, por ejemplo, por edad avanzada de los pacientes con VMNI).

Por tanto, en una gran cohorte de pacientes con SDRA, la VMNI se usó en el 15% de los casos, y se utilizó de manera similar en todas las categorías de gravedad. El fallo de la VMNI ocurrió en más de un tercio de los pacientes con SDRA y en casi la mitad de los pacientes con SDRA moderado y severo. Las tasas de mortalidad en pacientes que fallaron la VMNI fueron altas. Preocupante, la que la VMNI se asoció con una mortalidad en la UCI peor ajustada que la VMI en pacientes con PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> inferior a 150 mm Hg.

### 2.2.5. FRACASO RENAL AGUDO (FRA) FACTOR DE RIESGO PARA LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC)

Los sistemas de clasificación RIFLE / AKIN (riesgo, lesión, falla, pérdida de la función y enfermedad renales en etapa terminal / lesión renal aguda) y KDIGO (enfermedad renal: mejorar los resultados globales) ha confirmado la creciente incidencia de FRA en diferentes configuraciones<sup>200-204</sup>. Los esfuerzos de las sociedades de nefrología y cuidados críticos para crear un sistema de clasificación unificado han permitido realizar comparaciones de la incidencia de FRA y los resultados en diversas poblaciones. Los estudios epidemiológicos resultantes han mostrado una gravedad cada vez mayor de los casos de FRA y un mayor riesgo de muerte asociado con FRA, tanto en entornos hospitalarios como comunitarios<sup>205-207</sup>. Además, el FRA es ahora un factor de riesgo importante reconocido para la enfermedad renal crónica de nueva aparición (ERC), que determina la aceleración en la progresión a enfermedad renal en etapa terminal<sup>208-210</sup>.

La iniciativa de la Sociedad Internacional de Nefrología (ISN) 0 por 25 tiene como objetivo eliminar o al menos reducir las muertes evitables relacionadas con FRA en todo el mundo para 2025<sup>211</sup>. Dos puntos clave fueron esenciales para la iniciativa: definir la muerte prevenible por FRA y promover recomendaciones locales para la atención del FRA considerando la infraestructura de atención médica y las condiciones socioeconómicas<sup>212-216</sup>.

Según estudios previos, se sabe que las muertes prevenibles por FRA se producen como resultado de 3 situaciones diferentes<sup>204</sup>: (1) secundario a problemas de salud pública como agua sucia, diarrea e infecciones endémicas; (2)

retraso o falta de reconocimiento, falta de acceso a los estudios de laboratorio, respuesta inadecuada o factores iatrogénicos que resultan en lesiones adicionales a un riñón que falla; y (3) falta de soporte de diálisis para tratar la hiperpotasemia que pone en peligro la vida, la sobrecarga de líquidos y la acidosis<sup>204</sup>.

Aunque el conocimiento de la epidemiología de FRA ha mejorado enormemente desde el uso de un sistema de clasificación de FRA estandarizado, pocos estudios se han centrado en el FRA adquirido en la comunidad en entornos de bajos recursos. En el metaanálisis de la iniciativa 0 por 25, se plantearon los principales problemas relacionados con la epidemiología del FRA<sup>204</sup>. Se presentó información sobre el aumento de la mortalidad asociada incluso de FRA leve, los efectos de un episodio de FRA en los resultados a largo plazo y la detección y el tratamiento tempranos del FRA en entornos ambulatorios y de bajos recursos. Sin embargo, para reducir la mortalidad y la morbilidad relacionadas con FRA, el conocimiento de los factores que afectan los resultados de FRA es un paso clave en la implementación de iniciativas.

Las estrategias para reducir la carga del FRA deben basarse en la identificación de pacientes en riesgo, la implementación de acciones preventivas, la aplicación de métodos de diagnóstico y la derivación oportuna a atención especializada<sup>217,218</sup>. El desarrollo de herramientas educativas y de capacitación para crear conciencia y estandarizar la atención de los casos de FRA también es esencial.

Como la mayoría de los estudios sobre el FRA se derivan de países desarrollados y se centran en las poblaciones de UCI, la iniciativa 0 por 25 desarrolló 2 proyectos para evaluar cómo el FRA contribuye a la carga global de

pérdida de salud: el estudio Global AKI Snapshot (GSN). El estudio GSN fue un proyecto transversal multinacional prospectivo que incluyó a todos los pacientes con FRA que se presentaron a los médicos participantes en un día índice determinado en 2014<sup>212</sup>. El estudio incluyó a 4.018 pacientes con FRA en 6 continentes y 72 países. El estudio piloto es una cohorte prospectiva de pacientes con alto riesgo de FRA adquirido en la comunidad en 3 países diferentes<sup>219</sup>.

A continuación, los principales hallazgos de la iniciativa 0 por 25 hasta el momento<sup>219</sup>:

### **Metaanálisis de FRA**

Realizaron (una búsqueda sistemática de la literatura, incluidos los documentos de enero de 2012 a agosto de 2014. Analizaron cuatrocientos noventa y nueve documentos que incluían todas las definiciones de FRA, más 266 documentos basados en KDIGO o definiciones de FRA equivalentes<sup>204</sup>. La tasa de incidencia combinada por etapa KDIGO en 266 estudios (4.502.158 sujetos) mostró una tasa general del 20,9% de los ingresos hospitalarios y afectó a 3.000–5.000 pacientes por 1 millón de habitantes por año. Estudios recientes han descrito una incidencia tan alta como 15,000 por 1 millón de habitantes por año. Los datos de estos estudios mostraron que las tasas de mortalidad siguen siendo altas en todas las regiones y que hubo una asociación continua de recuperación no renal después del FRA.

A pesar de todo, la incidencia de FRA en los países de ingresos bajos y medios (LMIC) aún es incierta, ya que algunos estudios han mostrado niveles más bajos que en los países de ingresos altos (HIC). Es probable que el subregistro sea la

razón más común de la discrepancia al comparar HIC y bajos ingresos combinados más LMIC. Además, los datos epidemiológicos de los LMIC son difíciles de interpretar, ya que existen cohortes no uniformes e implican métodos heterogéneos de notificación, así como amplias variaciones en la capacidad de diagnosticar y tratar el FRA<sup>204</sup>.

Otro factor que consideraron fue la alta incidencia de FRA en los entornos hospitalarios de áreas con más recursos, en contraste con los hospitales comunitarios y las zonas rurales, donde a menudo no se detecta FRA<sup>203,216,219-223</sup>. No obstante, el FRA en esta población a menudo es prevenible y reversible, afecta a individuos jóvenes y previamente sanos y puede ser secundaria a enfermedades infecciosas tropicales, venenos de animales, el uso de hierbas medicinales, complicaciones del embarazo, incluido el aborto séptico, y diarrea infecciosa.

### **Estudio Global Burden of Disease (GBD)**

Es un esfuerzo de la Organización Mundial de la Salud para cuantificar las principales causas de pérdida de salud secundaria a enfermedad o lesión en todo el mundo<sup>224</sup>. El estudio GBD clasifica las causas de pérdida de salud por edad, sexo y geografía para un momento específico. Esta medida basada en el tiempo combina años de vida perdidos debido a la mortalidad prematura (AVP) y años de vida perdidos debido al tiempo vivido en estados de salud que no son completos (AVAD). La métrica DALY se desarrolló en el estudio original GBD 1990 para evaluar la carga de la enfermedad de manera consistente en todas las enfermedades, factores de riesgo y regiones.

Como parte de la iniciativa 0 por 25, el ISN ha colaborado con el Instituto de Métricas y Evaluación de Salud que coordina el estudio GBD para incluir FRA en futuros informes GBD. La incorporación del FRA en el GBD implicará determinar la relación entre el FRA como un evento intermedio asociado con discapacidad o muerte. Será posible seguir las principales causas del FRA y los segmentos de la población más susceptibles a la pérdida de salud relacionada con el FRA. El objetivo principal es agregar fuerza al concepto de que una alta proporción de casos de FRA en el entorno comunitario de áreas de bajos recursos se pueden prevenir; También intenta demostrar que la inversión hacia el reconocimiento temprano puede traducirse en reducir la mortalidad y mejorar los resultados.

Para permitir la inclusión del FRA en GBD, la iniciativa ISN 0 por 25 ayudó a generar datos epidemiológicos de FRA a nivel de la población. La iniciativa 0 por 25 permitió a AKI Global Snapshot, un estudio prospectivo observacional de cohorte, comparar factores de riesgo, etiologías, diagnósticos, manejo y resultados de FRA. El estudio se realizó del 29 de septiembre de 2014 al 7 de diciembre de 2014, con más de 600 centros participantes en más de 93 países (356). Los pacientes se clasificaron como FRA adquirida en la comunidad si presentaban FRA y FRA adquirida en el hospital si la desarrollaron en el entorno hospitalario. Se consideró a los pacientes con FRA de nuevo, FRA con ERC o FRA con antecedentes renales desconocidos si no se conocía una creatinina basal. Los países se clasificaron en HIC, países de ingresos medios altos (UMIC) y LMIC de acuerdo con su ingreso nacional bruto por persona de 2014, utilizando los umbrales definidos por el método Atlas del Banco Mundial<sup>225</sup>.

En general, el FRA adquirido en la comunidad fue más frecuente que el FRA adquirido en el hospital, y la diferencia fue mayor en LMIC, donde el 79% de los casos de FRA ocurrieron en la comunidad. La mayoría de los pacientes (46%) estaban en la sala o unidad de bajada cuando se produjo el diagnóstico de FRA, con tasas similares en todas las categorías de países. El ochenta por ciento de los casos se consideraron FRA de novo.

La hipotensión / shock y la deshidratación fueron los factores de riesgo más frecuentes asociados con el desarrollo de FRA. En HIC y UMIC, la causa más frecuente fue la hipotensión / shock, mientras que la deshidratación fue el factor contribuyente más frecuente para el desarrollo de FRA en LMIC. La mayoría de los episodios de deshidratación se asociaron con una ingesta oral inadecuada (60%), seguida de vómitos (44%).

Los pacientes con FRA en estadio 3 fueron más altos en LMIC que en HIC y UMIC (58 frente a 47 y 41%, respectivamente). Sin embargo, más pacientes en LMIC experimentaron la recuperación de FRA que los pacientes de HIC y UMIC. La gran proporción de pacientes que presentan AKI en etapa 3 tiene implicaciones importantes.

En un análisis separado de niños, los principales factores asociados con FRA en HIC fueron hipotensión (30%), complicaciones posquirúrgicas (27%) y deshidratación (26%). En contraste, la deshidratación fue el factor etiológico más común en LMIC (43.5%) y UMIC (30.6%)<sup>204</sup>.

La tasa de mortalidad varió de 11.45% en pacientes de LMIC a 13.6% en pacientes de UMIC. En pacientes pediátricos, la tasa de mortalidad fue significativamente diferente (19,6%) en LMIC en comparación con el 1,2% en HIC. La mortalidad en el FRA adquirido en la comunidad fue mayor en LMIC (11%) frente a 9% en HIC. En la población pediátrica, esta diferencia fue aún más pronunciada, 3% en HIC y 20% en LMIC. En LMIC, la mortalidad fue mayor entre los pacientes de la UCI (21%) en comparación con HIC (13%). La recuperación del FRA se completó con mayor frecuencia en LMIC (39%) que en HIC (33%) o UMIC (28%). Las tasas de recuperación de la comunidad versus FRA adquirido fueron muy similares en HIC y UMIC. En LMIC, la recuperación ocurrió en el 79% de los pacientes con FRA adquirido en la comunidad y solo en el 20% de los pacientes con FRA adquirido en el hospital.

Los resultados del GSN subrayan la necesidad de crear conciencia sobre el FRA para aumentar la detección de pacientes que se presentan con etapas más tempranas de FRA. También indica que las principales causas de FRA en los LMIC son la deshidratación, la infección y la sepsis.

El FRA se ha asociado con altas tasas de mortalidad; sin embargo, es probable que se pueda evitar un número significativo de muertes asociadas con FRA. Además, el FRA es ahora un factor de riesgo importante reconocido para la ERC de nueva aparición, que determina la aceleración en la progresión a la enfermedad renal en etapa terminal, lo que conduce a una mala calidad de vida, discapacidad y costos a largo plazo<sup>226</sup>. Global Snapshot fue el primer estudio epidemiológico de gran tamaño que mapeó y escaló los resultados asociados con FRA en todo el mundo, incluidos los datos de pacientes con y sin UCI.

Proporcionó una base sólida para dirigir los esfuerzos por el ambicioso objetivo de cero muertes por FRA para 2025.

La iniciativa ISN 0 por 25 ofrece una oportunidad crítica para ayudar a mejorar la educación, la capacitación, la prestación de atención y la implementación de estudios de diagnóstico e intervención en el FRA. Un enfoque integral para la educación y la capacitación del personal de atención médica es fundamental para lograr una mayor conciencia y una mejor prestación de atención en el FRA. Elementos clave adicionales incluyen la mejora en la disponibilidad de herramientas de diagnóstico y atención médica y la provisión de terapia de reemplazo renal agudo para aquellos que lo necesitan. La heterogeneidad mundial en la causa, el entorno y el curso del FRA exige un enfoque integrador. La iniciativa 0 por 25 propuso la utilización del marco 5R: evaluación de riesgos, reconocimiento, respuesta, apoyo renal y rehabilitación<sup>211,227</sup>.

#### **2.2.6. ENFERMEDAD RENAL AGUDA**

El AKI (Acute Kidney Injury) es un factor de riesgo para la pérdida futura de la función renal, enfermedad cardiovascular y muerte<sup>228-234</sup>. Por lo tanto, es esencial definir una atención de seguimiento óptima para esta población de alto riesgo, especialmente durante la transición de la atención más allá del entorno de atención aguda, cuando la recuperación del FRA y sus precipitantes subyacentes pueden estar en curso.

### Fracaso renal agudo y enfermedad renal crónica

Este Estudio<sup>20</sup>, examina los enfoques de vigilancia e intervenciones para los sobrevivientes de FRA desde el alta hospitalaria hasta los 90 días posteriores al inicio de la disfunción renal, identifican lagunas de conocimiento en la comprensión actual de AKD y sus trayectorias, y sugieren enfoques para abordar estas brechas de conocimiento, con el objetivo de definir enfoques para el cuidado de estos pacientes. También proponen un marco operativo para AKD, que se integra con el esquema de clasificación KDIGO AKI (Acute Kidney Disease) para caracterizar cambios en la función renal o lesiones que no cumplen con los criterios estrictos para AKI o CKD, incluidos resultados importantes centrados en el paciente, como la recuperación renal. Presenta tres conceptos clave con respecto al seguimiento de pacientes con AKD y una serie de declaraciones consensuadas desarrolladas a través de la revisión de la literatura y el acuerdo dentro del grupo de trabajo ADQI.

#### Definición de AKD

AKD se define como una condición en la cual el estadio AKI 1 o superior, según lo definido por KDIGO, está presente  $\geq 7$  días después de un evento iniciador de AKI. AKD que persiste más allá de 90 días se considera ERC<sup>25</sup>. Por lo general, se puede identificar un evento iniciador de AKI, pero no es necesario para diagnosticar AKD. Los escenarios típicos en los que los pacientes pueden presentar AKD incluyen casos en los que se observa AKI y el paciente permanece en KDIGO etapa 1 o mayor después de 7 días; instancias en las que no se observó un episodio de AKI (por ejemplo, en pacientes con AKI<sup>235</sup> adquirida en la comunidad), pero inferido por la persistencia de enfermedad renal más allá de 7

días (para pacientes sin un valor de línea de base de creatinina conocido, adjudicación clínica de AKD versus ERC puede ser requerido); casos en los que la AKI subaguda, documentada por histología, Imagenología, biomarcadores probados o una exposición relevante (como una nefrotoxina), no cumple con los criterios para AKI o ERC; e instancias en las que se observa AKI, mejora parcialmente y luego progresa después de 7 días<sup>236</sup>.

### **Trayectorias hipotéticas del fracaso renal aguda (FRA)**

En 2012, el grupo de trabajo KDIGO AKI propuso el término FRA para definir cualquier afección aguda que afecta la función renal, incluyendo AKI, eGFR <60 ml / min / 1.73 m<sup>2</sup>, una disminución de GFR en > 35%, un aumento en la creatinina sérica de > 50%, o cualquier daño renal que dure <3 meses<sup>23</sup>. El objetivo de esta definición operativa era "proporcionar un enfoque clínico integrado a pacientes con anomalías agudas de la función y estructura del riñón" y ayudar a unificar los conceptos más establecidos de AKI y ERC. Aquí, el grupo de trabajo ADQI propone una nueva definición de FRA para refinar aún más estos criterios; También han agregado un sistema de estadificación. El marco conceptual de FRA intenta capturar todo el espectro de enfermedades agudas y subagudas (incluyendo AKI), comenzando con el inicio de la lesión, como se reconoce utilizando marcadores de lesión convencionales o novedosos, su evolución y los puntos finales del riñón hasta 90 días después del inicio de la lesión. Esta clasificación actualizada de FRA tiene dos características principales. Primero, reconoce una importante población de pacientes con enfermedad renal en evolución que podrían no cumplir con criterios estrictos para AKI (o ERC), como

aquellos con enfermedad renal cuyo inicio es incierto o subagudo. En segundo lugar, destaca que el proceso de FRA puede incluir AKI y se extiende más allá de la mera detección y estadificación de la enfermedad a través del proceso de recuperación o empeoramiento hasta que se alcancen los criterios para la ERC incidente o empeoramiento.

A los fines de las recomendaciones de este Estudio, FRA se conceptualiza no como pre-ERC sino más bien como post-AKI. Esta distinción tiene implicaciones importantes para el diagnóstico, la atención y el seguimiento de los pacientes afectados, incluida la noción de que la FRA podría existir incluso en ausencia de evidencia clínica estándar.

Criteria for acute kidney injury

	RIFLE [1]	AKIN [2]	KDIGO [3]
<b>Diagnostic criteria*</b>		Increase in serum creatinine of $\geq 0.3$ mg/dL or $\geq 50\%$ within 48 hours OR Urine output of $< 0.5$ mL/kg/hour for $> 6$ hours	Increase in serum creatinine of $\geq 0.3$ mg/dL within 48 hours or $\geq 50\%$ within 7 days OR Urine output of $< 0.5$ mL/kg/hour for $> 6$ hours
<b>Staging criteria</b>			
Risk (RIFLE) or stage 1 (AKIN/KDIGO)	Increase in serum creatinine to 1.5 times baseline OR Urine output of $< 0.5$ mL/kg/hour for 6 to 12 hours	Increase in serum creatinine of $\geq 0.3$ mg/dL or to 150 to 200% baseline OR Urine output of $< 0.5$ mL/kg/hour for 6 to 12 hours	Increase in serum creatinine of $\geq 0.3$ mg/dL or 1.5 to 1.9 times baseline OR Urine output of $< 0.5$ mL/kg/hour for 6 to 12 hours
Injury (RIFLE) or stage 2 (AKIN/KDIGO)	Increase in serum creatinine of to 2 times baseline OR Urine output of $< 0.5$ mL/kg/hour for 12 to 24 hours	Increase in serum creatinine to 200 to 300% baseline OR Urine output of $< 0.5$ mL/kg/hour for 12 to 24 hours	Increase in serum creatinine to 2.0 to 2.9 times baseline OR Urine output of $< 0.5$ mL/kg/hour for 12 to 24 hours
Failure (RIFLE) or stage 3 (AKIN/KDIGO)	Increase in serum creatinine to 3 times baseline OR Increase in serum creatinine by $> 0.5$ mg/dL to $> 4.0$ mg/dL OR Urine output of $< 0.3$ mL/kg/hour for $> 24$ hours or anuria for $> 12$ hours OR Initiation of renal replacement therapy	Increase in serum creatinine to $> 300\%$ baseline OR Increase in serum creatinine by $> 0.5$ mg/dL to $\geq 4.0$ mg/dL OR Urine output of $< 0.3$ mL/kg/hour for $> 24$ hours or anuria for $> 12$ hours OR Initiation of renal replacement therapy	Increase in serum creatinine to $\geq 3.0$ times baseline OR Increase in serum creatinine of $\geq 0.3$ mg/dL to $\geq 4.0$ mg/dL <sup>¶</sup> OR Urine output of $< 0.3$ mL/kg/hour for $\geq 24$ hours or anuria for $\geq 12$ hours OR Initiation of renal replacement therapy
Loss (RIFLE)	Need for renal replacement therapy for $> 4$ weeks		
End stage (RIFLE)	Need for renal replacement therapy for $> 3$ months		

RIFLE: risk, injury, failure, loss, ESRD; AKIN: Acute Kidney Injury Network; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes; ESRD: end-stage renal disease.

\* AKIN and KDIGO provided both diagnostic and staging criteria. RIFLE provided a graded definition of AKI that is implicit in the staging criteria.

¶ In patients  $< 18$  years, stage 3 AKI is also defined by KDIGO as a decrease in estimated glomerular filtration rate (eGFR) to  $< 35$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

Figura 7. Comparativa entre escalas de clasificación del FRA.

Fuente [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

La definición ideal para la recuperación debe cuantificar la función renal preexistente pérdida, así como la función y reserva renal residual actual, identificar cuándo se completa la recuperación y proporcionar información pronóstica. Intrínseco al concepto de FRA es que la pérdida aguda de la función renal o el daño se extiende más allá del diagnóstico y la estadificación de AKI y resalta puntos adicionales de intervención potencial desde el inicio de la lesión hasta la fase más convaleciente de la enfermedad que podría modificar los resultados a largo plazo. No existe una definición estandarizada de recuperación de AKI o FRA, y solo unos pocos estudios han evaluado la cinética o la trayectoria de recuperación de AKI o FRA entre pacientes que no están en diálisis. Aunque estos estudios han utilizado diferentes marcos de tiempo y umbrales del nivel de creatinina sérica para definir la recuperación, los resultados generalmente muestran una asociación gradual entre la recuperación y el riesgo futuro de mortalidad, pérdida de la función renal y otras enfermedades.

### **2.2.7. SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA (SDRA)**

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) se asocia con una alta mortalidad a pesar del uso de estrategias de ventilación de bajo volumen y baja presión que tienen como objetivo reducir la lesión pulmonar inducida por el ventilador<sup>237,238</sup>. Las formas más graves de SDRA pueden estar asociadas con una mortalidad superior al 60%<sup>239-241</sup>.

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es una afección clínica común y frecuentemente mortal caracterizada por la interrupción de la barrera alveolar-capilar con la formación de edema pulmonar rico en proteínas no cardiogénico<sup>242</sup>. Desafortunadamente, a pesar de décadas de investigación, el tratamiento se limita a la atención de apoyo, como la ventilación mecánica de bajo volumen corriente<sup>243</sup>. En parte, este fallo en la identificación de farmacoterapias efectivas puede ser el resultado de la heterogeneidad clínica y biológica dentro del SDRA.

Recientemente<sup>244</sup> identificaron dos sub-fenotipos de SDRA distintos en dos estudios independientes<sup>245</sup>. Utilizaron el enfoque estadístico del modelado de mezclas, específicamente el análisis de clase latente, que utiliza múltiples variables "definitorias de clase" para estimar el número óptimo de subclases que mejor se ajustan a una muestra. Para esos análisis, utilizaron datos de dos ensayos controlados aleatorios, ARMA y ALVEOLI (Evaluación de volumen corriente bajo y volumen espiratorio final elevado para evitar lesiones pulmonares)<sup>246</sup>. Sorprendentemente, estos análisis separados basados en datos identificaron dos sub-fenotipos muy similares en cada ensayo. El sub-fenotipo 2 se asoció con mayores niveles de biomarcadores inflamatorios, acidosis y shock, y estuvo presente con una frecuencia similar tanto en ARMA como en ALVEOLI. Es importante destacar que, aunque no hubo un beneficio de mortalidad general para ninguna de las estrategias de presión positiva al final de la espiración en el análisis primario del ensayo ALVEOLI, una presión positiva al final de la espiración positiva fue beneficiosa en un sub-fenotipo y perjudicial en el otro<sup>246</sup>. Esta interacción cualitativa estadísticamente significativa entre el sub-fenotipo y el tratamiento, en la que las respuestas al tratamiento de los dos sub-fenotipos

están en direcciones opuestas, sugiere diferentes mecanismos fisiopatológicos subyacentes. El análisis mencionado, fue diseñado para ampliar la comprensión de la patogénesis y los sub-fenotipos del SDRA.

Los estudios epidemiológicos han proporcionado información sustancial sobre el SDRA<sup>247-250</sup>, sigue habiendo información limitada sobre la epidemiología, el reconocimiento, el tratamiento y los resultados de los pacientes con SDRA, especialmente en la era de la actual definición de Berlín<sup>177</sup>. Esta definición fue construida empíricamente y validada utilizando cohortes retrospectivas; sin embargo, los estudios prospectivos de la definición de Berlín se han limitado a un pequeño número de centros y pacientes<sup>191,251</sup>.

Un estudio<sup>239</sup>, se propuso abordar algunas preguntas clínicamente importantes respecto al SDRA. Por cuanto se desconoce la incidencia y mortalidad actuales de SDRA en una gran cohorte internacional. Se han sugerido grandes diferencias regionales; Por ejemplo, se informa que la incidencia de SDRA en Europa<sup>250</sup> es 10 veces menor que en los Estados Unidos<sup>249</sup>. Una serie de intervenciones ventilatorias, como volúmenes tidal más bajos<sup>243</sup>, presión positiva al final de la espiración (PEEP)<sup>194</sup>, y complementos como posicionamiento en prono<sup>252</sup>, bloqueo neuromuscular<sup>253</sup>, y oxigenación de membrana extracorpórea<sup>254</sup> para SDRA se han propuesto. No está claro cómo se aplican estas intervenciones en la práctica habitual en el contexto internacional más amplio. La implementación de terapias efectivas puede estar limitada por la falta de reconocimiento de SDRA por parte de los médicos<sup>255,256</sup>. La comprensión de los factores asociados con el

reconocimiento de SDRA y su efecto en el manejo podría conducir a intervenciones efectivas para mejorar la atención.

Por lo tanto, este gran estudio de observación se llevó a cabo para comprender el impacto global de la insuficiencia respiratoria aguda grave (LUNG SAFE) para determinar la epidemiología de la unidad de cuidados intensivos (UCI) y los resultados del SDRA, evaluar el reconocimiento clínico del SDRA y comprender cómo los médicos usan la ventilación mecánica e intervenciones complementarias en la práctica clínica habitual.

En este estudio prospectivo realizado en 459 UCI en 50 países en los 5 continentes, el SDRA parece representar un importante problema de salud pública a nivel mundial, con alguna variación geográfica y con una mortalidad muy alta de aproximadamente el 40%. Un hallazgo importante fue la falta de reconocimiento del SDRA por parte de los médicos, el bajo uso de estrategias y complementos ventilatorios contemporáneos y el efecto limitado del diagnóstico médico del SDRA en las decisiones de tratamiento. Los hallazgos indican el potencial de mejora en el manejo de pacientes con SDRA.

La variación geográfica en la incidencia de SDRA varió de 0.27 a 0.57 casos por cama en UCI por 4 semanas y porcentaje de ingresos en UCI. Debido a que no pudieron estimar la población atendida por las UCI en este estudio, no pudieron calcular la incidencia de la población para SDRA; por lo tanto, se puede inferir

relativamente poco sobre la carga del SDRA en los países participantes. La variación casi 2 veces mayor en la incidencia de la UCI en este estudio y la variación conocida en los recursos de la UCI a nivel internacional bien pueden explicar la variabilidad en los estudios de SDRA que involucran poblaciones geográficas específicas<sup>250</sup>, con las estimaciones más altas en los Estados Unidos<sup>257</sup> y Australia<sup>249,258</sup>. Los datos de incidencia en la UCI son concordantes con otras estimaciones que utilizan enfoques similares que han generado datos confiables de incidencia de la población<sup>259</sup>.

Sus resultados sugieren que el SDRA continúa siendo poco reconocido por los médicos en la era de la definición de Berlín, similar a los hallazgos anteriores que utilizan la definición de la conferencia de consenso estadounidense-europea<sup>260,261</sup>. Una característica clave del diseño de este estudio fue que recopilaron datos para cada componente de la definición de Berlín en todos los pacientes con hipoxemia que respiraban con la ayuda de un ventilador, lo que les permitió identificar a los pacientes con SDRA a partir de los datos sin procesar. Eligieron este enfoque para permitir una evaluación más sólida de la incidencia, así como para evaluar el reconocimiento clínico del SDRA. La tasa de reconocimiento clínico del SDRA fue baja, con un 40% de todos los casos no diagnosticados. Las tasas de reconocimiento clínico aumentaron al aumentar la gravedad de la enfermedad, pero aún era inferior al 80% en el SDRA grave. Los factores independientes que contribuyen al reconocimiento clínico fueron la edad del paciente más joven, el peso corporal más bajo previsto, la presencia de sepsis o pancreatitis y una mayor gravedad de la enfermedad. Por el contrario, la ausencia de un factor de riesgo para SDRA se asoció con un sub-reconocimiento de SDRA. Un menor número de

enfermeras y médicos por paciente en la UCI se asoció con un reconocimiento clínico reducido de SDRA. Es posible que la forma en que se recopilaron los datos contribuyera, en parte, al sub-reconocimiento clínico del SDRA. Específicamente, es posible que el clínico de la UCI supiera que el paciente tenía SDRA, pero los investigadores del sitio no lo dieron a conocer ni se informaron en el historial del paciente. Sin embargo, no indicar el diagnóstico de SDRA en el cuadro constituye una forma de su reconocimiento. Además, que el estudio tenía un enfoque explícito en el SDRA, que a todos los participantes se les ofreció capacitación en línea sobre el diagnóstico de SDRA, y que el formulario de informe de caso solicitado en 2 puntos separados del estudio si el paciente tenía SDRA, hace que esta posibilidad sea menos probable.

No está claro si el reconocimiento clínico del SDRA afecta el resultado porque el reconocimiento puede ser solo una de varias barreras para el uso de estrategias de tratamiento ventilatorio y complementario, mientras que los pacientes más enfermos son diagnosticados con mayor frecuencia<sup>262</sup>. Después de ajustar por posibles factores de confusión, el diagnóstico clínico de SDRA no se asoció de forma independiente con el uso de un volumen corriente más bajo. Por el contrario, el diagnóstico clínico de SDRA se asoció significativamente con el uso de PEEP más alta, posicionamiento propenso y bloqueo neuromuscular. Aunque las razones para esto no están claras, los médicos no parecen estar influenciados por la presencia o ausencia de SDRA para establecer el volumen corriente y pueden estar motivados por otros factores (por ejemplo, comodidad percibida, pH, PaCO<sub>2</sub>, etc.).

Los datos parecen demostrar la validez predictiva de la definición de Berlín, y son consistentes con un estudio observacional reciente<sup>251</sup>. El aumento de la gravedad del SDRA se asoció con una estancia más prolongada en la UCI, más días de ventilación invasiva, estancias más prolongadas en el hospital y una mayor mortalidad. Los pacientes con SDRA grave, eran más jóvenes, tenían menos comorbilidades, pero tenían un resultado significativamente peor. La proporción de pacientes en cada categoría de gravedad fue similar a la determinada en los análisis retrospectivos<sup>177</sup>.

El SDRA parece estar subtratado en términos del uso de enfoques óptimos, aprobados o recomendados para la ventilación mecánica y en relación con el uso de algunas medidas complementarias. La presión de la meseta se informó sólo en el 40,1% de todos los pacientes con SDRA, que aumentó al 48,5% de los pacientes en los que no hubo evidencia de ventilación espontánea. Aunque es posible que los pacientes en los que se midió la presión meseta se ventilaran de manera diferente, este no parecía ser el caso, al menos en términos de volumen corriente. No se encontraron pruebas que sugieren que se usarán volúmenes de manera más bajos o PEEP más alta en pacientes con un sistema respiratorio menos conforme o una mayor gravedad del SDRA como se informó en estudios anteriores<sup>263</sup>. La ventilación con volumen corriente bajo fue la intervención más utilizada, pero más de un tercio de todos los pacientes con SDRA recibieron un volumen corriente de más de 8 ml / kg de PBW, y aproximadamente el 60% recibió un volumen corriente de más de 7 ml / kg de PBW. Este hallazgo es coherente con los ensayos clínicos no controlados recientemente en los que los pacientes recibieron volúmenes corrientes mayores de lo esperado<sup>254,264</sup>.

En este gran Estudio Observacional, la PEEP era relativamente baja y constante a través del espectro de gravedad SDRA, con más de 80% de los pacientes con SDRA y PEEP de 12 cm H<sub>2</sub>O ó menos. La hipoxemia parecía tratarse predominantemente aumentando la fracción inspiratoria de oxígeno (FiO<sub>2</sub>). Los altos niveles de hipercapnia permisiva fueron poco frecuentes. Las medidas complementarias se utilizaron con poca frecuencia; este parecía ser el caso de intervenciones menos costosas, como el posicionamiento propenso y el bloqueo neuromuscular, así como de tecnologías costosas e invasivas como la oxigenación de membrana extracorpórea. Es posible que el uso relativamente bajo de medidas complementarias, como el bloqueo neuromuscular o el posicionamiento prono, refleje la continua incertidumbre sobre la calidad de la evidencia que respalda estas intervenciones.

El SDRA continúa teniendo una alta mortalidad, a pesar de los avances en la atención de apoyo. Hubo un aumento significativo en la mortalidad con cada aumento en la categoría de gravedad del SDRA. En general, el 40% de los pacientes con SDRA fallecieron en el hospital. Aunque los análisis detallados de los factores que contribuyen al resultado están más allá del alcance del estudio que se comenta, también confirmaron con un informe reciente<sup>265</sup> que sugiere que una mayor presión de conducción se asocia con un mayor riesgo de muerte.

### 2.3. REVISION DE LITERATURA

### 2.3.1. VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA EN LA EXACERBACIÓN SEVERA DE EPOC<sup>266</sup>

La ventilación mecánica no invasiva (VMNI) reduce la tasa de intubación orotraqueal (IOT) y la mortalidad general en la exacerbación aguda severa de EPOC (AECOPD) con insuficiencia respiratoria aguda y se aplica cada vez más en las unidades de cuidados intermedios respiratorios. Sin embargo, la selección inadecuada de pacientes y el manejo incorrecto de la VMNI aumentan la mortalidad.

#### **Métodos**

El estudio de la referencia realizó una cohorte prospectiva en una unidad de cuidados intermedios respiratorios en un centro médico académico entre 2016 y 2017. Edad, IMC, función pulmonar, pH arterial y pCO<sub>2</sub> al ingreso (t<sub>0</sub>), a 1–2 h (t<sub>1</sub>) y 4–6 h (t<sub>2</sub>) después del ingreso, aclaramiento de creatinina, datos ecocardiográficos (que definieron disfunción cardíaca izquierda), media. Registraron la presión inspiratoria durante las primeras 72 h (mIPAP-72 h) y las horas de VMNI durante las primeras 72 h (dVMNI-72 h).

El resultado principal fue el fracaso de VMNI (es decir, IOT o muerte en el hospital). Los resultados secundarios fueron mortalidad hospitalaria, duración de la estancia (LOS), duración de la VMNI (días), mIPAP-72 h y dVMNI-72 h.

### Resultado principal

El fracaso de la VMNI se correlacionó con días de VMNI ( $r= 0.372$ ,  $p<0.001$ ), LOS ( $r=0.432$ ,  $p<0.001$ ), mortalidad hospitalaria ( $r=0.947$ ,  $p<0.001$ ), enfermedad renal ( $r=0.224$ ,  $p<0.05$ ) pero no con la edad, FEV<sub>1</sub>, pH, pCO<sub>2</sub> o LHD. Debido al bajo número de pacientes con fallo de VMNI, el análisis multivariable adicional no fue apropiado. Ni dVMNI-72 h ni mIPAP-72 h tuvieron influencia en el fallo de VMNI.

### Resultados

Incluyeron 89 pacientes (45 hombres, edad media 67,6 años) con AECOPD que requirieron VMNI. El fracaso de la VMNI fue del 12,4% y la mortalidad hospitalaria fue del 11,2%. El fallo de VMNI se correlacionó con días de VMNI, LOS, mortalidad hospitalaria ( $p <0.01$ ) y disfunción renal ( $p <0.05$ ). La mortalidad intrahospitalaria estuvo fuertemente asociada con días de VMNI (OR 1.27, IC 95%: 1.07–1.5,  $p <0.01$ ) y con FEV1 ( $p <0.05$ ). Todos los demás parámetros investigados (incluida la disfunción del corazón izquierdo, dVMNI-72 h, mIPAP-72 h, pH, etc.) no influyeron en el fallo o mortalidad de VMNI. dVMNI-72h y días de VMNI fueron predictores independientes de LOS ( $p <0.01$ ). Con respecto a los resultados secundarios, la disfunción del corazón izquierdo y el pH a 1-2 h predijeron independientemente la duración de la VMNI (dVMNI-72 h,  $p <0.01$ ), mientras que el IMC y el pCO<sub>2</sub> basal predijeron los ajustes de VMNI (mIPAP-72 h,  $p <0.01$ ).

### Comorbilidades

La insuficiencia cardíaca izquierda<sup>267</sup> y la enfermedad renal<sup>268</sup> se asocian con un mayor riesgo de fallo de destete en pacientes con ventilación mecánica. En consecuencia, pueden influir en la implementación y el resultado de la VMNI en AECOPD, lo que los llevó a incluirlos entre las variables estudiadas.

El aclaramiento de creatinina (CC) se calculó utilizando la ecuación del estudio MDRD<sup>269</sup> basada en la creatinina sérica de admisión. La enfermedad renal se definió como CC <60 ml/min, aguda o crónica.

La ecocardiografía se realizó dentro de las 72 horas posteriores al ingreso. La disfunción del corazón izquierdo (LHD) se definió por la presencia de al menos uno de los siguientes: fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida (<40%), hipertrofia ventricular izquierda (tabique interventricular y/o grosor de la pared posterior >10 mm), diámetro de la aurícula izquierda > 39 mm en mujeres y > 41 mm en hombres, insuficiencia mitral moderada o grave, aumento de la presión de llenado ventricular izquierdo (patrón de flujo transmitral restrictivo o pseudo-normal).

En esta investigación, encontraron una tasa de fallo de la VMNI del 12% y una tasa de mortalidad del 11% en la población de pacientes con AECOPD tratados

con ventilación no invasiva. Estas cifras están en el extremo inferior de las reportadas en otros estudios donde la tasa de fallo de VMNI fue entre 9 y 50%<sup>13</sup>.

Sus datos muestran que LOS está asociado con la mortalidad hospitalaria. Este hallazgo está respaldado por datos publicados previamente que encontraron que LOS es una variable predictiva para la mortalidad hospitalaria y hasta 6 meses después del ingreso a la UCI en pacientes con AECOPD<sup>270</sup>.

Observaron una asociación entre la mortalidad hospitalaria y los días de VMNI. Si bien no encontraron ningún estudio previo con respecto a esta relación en pacientes con AECPOD, se describe una fuerte asociación en pacientes sin EPOC con FRA<sup>15</sup>. Del mismo modo, los pacientes con AECOPD que requieren más días de ventilación mecánica invasiva tienen un mayor riesgo de malos resultados<sup>271</sup>.

Los determinantes de los resultados de los pacientes con AECOPD tratados con VMNI que investigaron y que son comunes a otros estudios, son los gases sanguíneos arteriales iniciales, la edad, el IMC, el FEV1 y las comorbilidades.

Se sabe que el nivel de pH es un factor pronóstico crítico<sup>272</sup>. Confalonieri y col. examinó los factores predictivos relacionados con el fracaso de VMNI en un gran estudio multicéntrico que incluyó 1033 pacientes con AECOPD grave. En su estudio, los valores de pH, frecuencia respiratoria, escala de coma Glasgow (CGS) y puntaje de severidad APACHE II fueron variables predictivas independientes para el fallo de la VMNI. Estas variables se utilizaron para construir un modelo de pronóstico para el fracaso de la VMNI, que demostró tener una alta precisión.

Específicamente, un pH <7.25 fue un importante indicador predictivo de fallo de VMNI<sup>273</sup>. A pesar de incluir pacientes con acidosis severa (pH <7.15), no identificaron ninguna relación entre el pH y el fallo o mortalidad de VMNI. Por otro lado, esto respaldaría una recomendación reciente de que la acidosis severa no debe impedir un ensayo de VMNI en AECOPD<sup>274</sup>.

Aunque se ha informado que la pCO<sub>2</sub> está asociada al fracaso de la VMNI en el fallo respiratorio sin EPOC<sup>275</sup>, no encontraron ninguna asociación de este tipo en pacientes con AECOPD, sino que observamos que pCO<sub>2</sub> es un predictor independiente de mIPAP-72 h que no ha sido reportado antes.

La edad avanzada es un predictor de mortalidad hospitalaria o a largo plazo en pacientes con AECOPD<sup>276</sup>. En este estudio, los pacientes mayores requirieron más días de VMNI y una LOS más prolongada, tuvieron un deterioro funcional más grave y requirieron presiones inspiratorias más altas, pero tuvieron el mismo resultado (es decir, fallo de VMNI y mortalidad hospitalaria) que los pacientes más jóvenes. Este resultado confirma sus hallazgos anteriores<sup>277</sup> y respalda la recomendación actual para el apoyo de VMNI independientemente de la edad en AECOPD<sup>274</sup>.

Un IMC bajo <20 se asocia con tasas de mortalidad más altas en pacientes con AEOCPD ingresados en la UCI para ventilación mecánica (invasiva o VMNI)<sup>278</sup>. En este estudio, el IMC influyó en los entornos de VMNI, pero no en el fracaso o la mortalidad de la VMNI, lo que sugiere que la VMNI podría ser igualmente efectiva independientemente de los valores de IMC.

En el análisis univariable, encontraron que el FEV se correlaciona negativamente con la mortalidad hospitalaria. No pudieron encontrar ningún dato en la literatura sobre el impacto sobre el FEV<sub>1</sub> en la mortalidad hospitalaria en AECOPD con fallo respiratorio hipercápnico, pero fuera del entorno hospitalario, el FEV<sub>1</sub> (Volumen espiratorio forzado durante el primer segundo) es un predictor bien conocido de mortalidad general.

La insuficiencia cardíaca (IC) está presente en más del 20% de los pacientes con EPOC<sup>279</sup>. A pesar de esto, existen pocos datos sobre el impacto de la IC en el resultado de la AECOPD severa. Con base en este contexto, buscaron específicamente signos ecocardiográficos para LHD en un subgrupo de nuestra población. Observaron que, a pesar de aumentar la cantidad de VMNI dentro de las primeras 72 horas, la presencia de LHD no influyó en la duración de la estancia hospitalaria, el fracaso de VMNI o la tasa de mortalidad. Hasta donde reconocen saber, solo hay otro estudio que analiza la influencia de la disfunción del corazón izquierdo en AECOPD, que requiere VMNI que informó resultados similares<sup>280</sup>.

En este estudio, consideran que, aún se debate si la presencia de enfermedad renal crónica (ERC) tiene alguna consecuencia en pacientes con AECOPD grave<sup>281</sup>. Sus resultados muestran que los pacientes con enfermedad renal aguda o crónica eran mayores, eran propensos al fallo de VMNI, requirieron más horas de VMNI muy probablemente debido a la acidosis metabólica asociada con un pH más bajo. A pesar de todas estas correlaciones, la presencia de enfermedad renal no influyó en la mortalidad hospitalaria.

Si bien no encontraron datos previos sobre este tema, hallaron que la cantidad de VMNI aplicado dentro de las primeras 72 horas y la cantidad de IPAP utilizada en las primeras 72 horas no tienen impacto en el fracaso de VMNI ni en la mortalidad. En cambio, VMNI-72 horas influye en el número de días de VMNI y la estancia. Estos datos pueden considerarse uno de los hallazgos originales de este estudio.

En cuanto a sus resultados secundarios, aunque el número de estudios con respecto a la VMNI en AECOPD es grande, no hay otro estudio que se sepa que analice específicamente los factores que influyen en la duración y los entornos de la VMNI en las primeras 72 h de ingreso hospitalario.

Con respecto a la configuración de VMNI, una razón común para el fallo de VMNI es un soporte de presión insuficiente, y el IPAP inadecuado a menudo se usa en AECOPD<sup>274,282</sup>, y no encontraron datos publicados sobre factores que influyen directamente en IPAP. Por lo tanto, decidieron buscar dichos factores y descubrieron que el IMC y el pCO<sub>2</sub> de referencia deben tenerse en cuenta al elegir inicialmente la configuración de VMNI.

Con respecto a la duración de la VMNI, las guías actuales recomiendan maximizar la duración de la VMNI durante las primeras 24 horas, seguido de reducir la VMNI según el pH, los niveles de pCO<sub>2</sub> y la tolerancia en los próximos 2 a 3 días<sup>266</sup>. Después de las primeras 24 horas, la cantidad óptima de VMNI y el momento adecuado para retirarla no se han examinado en ensayos publicados.

Por lo tanto, justifican un estudio de la duración de la VMNI dentro de las primeras 72 horas.

En este estudio, dVMNI-72 h se determinó por el nivel de pH y la presencia de disfunción cardíaca izquierda, sin que otras variables comunes como los niveles de IMC, FEV1 o pCO<sub>2</sub> lo influyeran. Tanto el nivel de pH como la presencia de LHD aumentaron de manera significativa e independiente la necesidad de VMNI en las primeras 72 horas.

Valga observar que dVMNI-72 h y mIPAP-72 h tenían predictores diferentes, por lo que eran independientes entre sí. En consecuencia, los consideraron características diferentes al establecer la presión inspiratoria que al establecer la duración de la VMNI.

En cuanto a sus limitaciones: Primero, en comparación con muchos de los estudios mencionados anteriormente, tuvieron un bajo número de pacientes inscritos que pueden limitar su validez externa. Segundo, dada su incapacidad para registrar pO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> precisos al ingreso, no pudieron calcular ningún puntaje de gravedad (es decir, SAPS o APACHE) y, por lo tanto, sus implicaciones en los resultados, como lo han informado otros estudios.

### 2.3.2. VENTILACIÓN NO INVASIVA EN INSUFICIENCIA RESPIRATORIA METAANÁLISIS<sup>283</sup>

“La ventilación con presión positiva no invasiva (VMNI) ha asumido un papel importante en el manejo de la insuficiencia respiratoria porque proporciona soporte ventilatorio sin la necesidad de una vía aérea invasiva. Sin embargo, su efectividad sigue sin estar clara. Realizamos este metanálisis para investigar la utilidad de la intervención VMNI en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda (IRA). Una búsqueda exhaustiva en la literatura identificó 12 estudios que inscribieron a un total de 963 pacientes de las bases de datos Medline, PubMed, Cochrane y EMBASE que evaluaron la efectividad de la VMNI versus la ventilación mecánica convencional y / o la terapia sin ventilación en pacientes con IRA, independientemente de la etiología subyacente, así como la tasa de mortalidad y la duración de la unidad de cuidados intensivos (UCI) o la estancia hospitalaria. El uso de VMNI se asoció con una intubación significativamente disminuida (OR agrupado = 0.23, IC 95% 0.12-0.42,  $p < 0.001$ ) y tasa de mortalidad en la UCI (OR agrupado = 0.34, IC 95% 0.20-0.60,  $p < 0.001$ ), pero no influyó en la tasa de mortalidad hospitalaria (OR agrupado = 0.77, IC 95% 0.32–1.81,  $p = 0.543$ ) y la duración de la UCI o la estancia hospitalaria (estancia en la UCI: diferencia en las medias = 0.38, IC 95% –3.01 a 3.77,  $p = 0,825$ ; estancia hospitalaria: diferencia en medias = 2,76; IC del 95%: 1,74 a 7,27,  $p = 0,229$ ). En conclusión, el uso de VMNI en pacientes con IRA está asociado con una menor tasa de intubación y mortalidad en la UCI. 38, IC 95% –3.01 a 3.77,  $p = 0.825$ ; estancia hospitalaria: diferencia de medias = 2.76, IC 95% –1.74 a 7.27,  $p = 0.229$ ). En conclusión, el uso de VMNI en pacientes con IRA está asociado con una menor tasa de intubación y mortalidad en la UCI. 38, IC 95% –3.01 a 3.77,  $p = 0.825$ ; estancia hospitalaria:

diferencia de medias = 2.76, IC 95% -1.74 a 7.27,  $p = 0.229$ ). En conclusión, el uso de VMNI en pacientes con IRA está asociado con una menor tasa de intubación y mortalidad en la UCI”.

Los resultados de este estudio resaltan que la aplicación de VMNI se asocia con una tasa de intubación significativamente más baja y mortalidad en la UCI en pacientes con IRA. Sus resultados no apoyan la asociación entre VMNI y la tasa de mortalidad hospitalaria o la duración de la UCI y la estancia hospitalaria. Además, demostraron que la reducción asociada a VMNI en la tasa de intubación y la duración de la estancia en la UCI / hospital sólo fue aparente para pacientes con niveles de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  inferiores a 200 mmHg. No observaron estos efectos en pacientes con formas leves de insuficiencia respiratoria ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200$  mmHg) que recibieron tratamiento con VMNI.

La mayoría de los estudios individuales incluidos en este metanálisis son ensayos clínicos aleatorizados (se incluyeron dos estudios prospectivos de dos brazos para una mejor finalización), por lo tanto, sus resultados proporcionan un nivel de evidencia muy alto para respaldar el papel de la VMNI en el manejo de pacientes con IRA. Este metaanálisis es el más actual, con parámetros de inclusión bastante amplios.

En general, estos resultados están de acuerdo con estudios previos. Agarwal et al.<sup>184</sup> informaron un metanálisis similar, que evaluó la eficacia de la VMNI en pacientes con SDRA. En este estudio, la búsqueda en la literatura se limitó a los estudios publicados en 1995-2009. Agarwal *et al*/mostraron que la aplicación de la

VMNI previno la intubación en 50% y la mortalidad en 65% en pacientes con SDRA<sup>184</sup>. Además, otra revisión sistemática informó que la adición de VMNI a las intervenciones médicas estándar en pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda reduce la tasa de intubación, la estancia en la UCI y la mortalidad en la UCI<sup>284</sup>.

En un estudio multicéntrico realizado en 2007 con 147 pacientes con SDRA, la VMNI eliminó la necesidad de intubación en el 54% de los pacientes<sup>174</sup>. Un puntaje simplificado de fisiología aguda (SAPS II) de más de 34 y la incapacidad para mejorar  $PaO_2/FIO_2$  después de 1 hora de VMNI fueron predictores del fallo.

Ucgun et al<sup>285</sup> También informó que, si no se observa mejoría en el primer día de uso de VMNI en pacientes con SDRA, la ventilación mecánica invasiva debe implementarse de inmediato,<sup>285</sup> lo que sugiere que es necesaria una estrecha vigilancia de la efectividad de VMNI para obtener resultados clínicos óptimos. La VMNI también puede ser beneficiosa para pacientes con IRA después de una cirugía cardíaca. Zhu *et al* mostraron que el uso de VMNI se puede aplicar en pacientes seleccionados con insuficiencia respiratoria aguda después de una cirugía cardíaca para reducir la necesidad de una nueva intubación y mejorar el resultado clínico en comparación con el tratamiento convencional<sup>286</sup>. La neumonía y un alto puntaje de fisiología aguda y evaluación de salud crónica II (APACHE II) de más de 20 podrían ser los factores de riesgo independientes del fallo de la VMNI en este grupo de pacientes<sup>286</sup>.

Por lo tanto, la VMNI puede ser una herramienta clínicamente útil para reducir el riesgo de intubación en pacientes con IRA. Puede ser especialmente valioso para pacientes geriátricos, ya que la intubación está asociada con una alta morbilidad y/o mortalidad en este grupo de edad. Otros estudios o estudios de seguimiento que evalúen la tasa de extubación para los mismos pacientes que requirieron intubación pueden proporcionar datos clínicos útiles. Es importante destacar que VMNI se asocia con un menor riesgo de mortalidad en la UCI en pacientes con IRA. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que se deben desarrollar protocolos clínicos que identifiquen a los pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse de VMNI. También es importante identificar a los pacientes que fracasan con VMNI de manera temprana y proceder a la intubación de inmediato.

### Limitaciones

La principal limitación de este metaanálisis es la heterogeneidad de los pacientes y la heterogeneidad de diseño en los ensayos incluidos. Primero, en la mayoría de los estudios, la población de sujetos consistía en pacientes mayores, con solo tres estudios centrados en pacientes menores de 50 años<sup>285,287,288</sup>. Dado que la función pulmonar disminuye con la edad, esta heterogeneidad del paciente puede sesgar los resultados hacia una sobreestimación del efecto del tratamiento con VMNI. Todos los pacientes en los estudios incluidos corrían el riesgo de desarrollar IRA e intubación potencial, pero los cursos subyacentes de su condición y su gravedad fueron diferentes. Estas condiciones de referencia, sin duda, influyen en la evaluación de la efectividad de la VMNI. Hubo una gran heterogeneidad entre los estudios con respecto al uso de VMNI y la duración de la estancia en el hospital, lo que sugiere que el uso de VMNI podría no conducir a

una estancia hospitalaria más corta. Sin embargo, pueden ocurrir demasiados eventos de confusión durante los tratamientos prolongados, lo que lleva a una asociación subestimada de VMNI con la duración de la estancia hospitalaria.

Debido a la limitación de la literatura, de este metaanálisis no tuvo en cuenta la función pulmonar basal, creando un sesgo potencial hacia la gravedad de ciertos pacientes. Además, los tamaños de muestra de los estudios individuales fueron pequeños. Además, en el De Santo *et al*<sup>289</sup>, el grupo de control fue casi 10 veces más grande que el grupo de tratamiento con VMNI. Esta diferencia en el tamaño del efecto podría distorsionar significativamente el análisis y conducir a un alto riesgo de sesgo. Aunque la evaluación de calidad de los estudios individuales mostró que la mayoría de los estudios incluidos tenían una calidad adecuada, el sesgo de detección y rendimiento puede ser difícil de evitar debido a problemas éticos. El método de control simulado no se usó en los estudios incluidos. Sin embargo, creen que este sesgo no afectó significativamente los resultados del estudio, ya que todos los demás parámetros se controlaron cuidadosamente.

Por lo tanto, para eliminar las limitaciones descritas y desarrollar un protocolo clínico estándar, justifican estudios adicionales (con estrictos criterios de exclusión) que se centren en la población geriátrica con una función pulmonar similar y/o comorbilidades similares.

### 2.3.3. MONITORIZACIÓN DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA TRATADOS CON VENTILACIÓN NO INVASIVA<sup>290</sup>

El nivel de atención inadecuado tendrá consecuencias en la probabilidad de fallo de VMNI. De hecho, el monitoreo cercano para detectar una respuesta favorable o signos de deterioro es esencial para determinar el éxito de la VMNI o prevenir retrasos innecesarios en la intubación<sup>291</sup>.

Para comprender mejor los objetivos de la atención, un grupo de trabajo de la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos desarrolló un enfoque categórico para el apoyo de VMNI en cuidados críticos y paliativos<sup>292</sup>. El uso de VMNI para pacientes con insuficiencia respiratoria aguda se clasificó en tres grupos, como sigue. 1) VMNI como soporte vital sin limitaciones preestablecidas en tratamientos de soporte vital; 2) VMNI como soporte vital en pacientes que han optado por renunciar a la intubación endotraqueal; y 3) VMNI como medida paliativa en pacientes que han optado por renunciar a todo el soporte vital. Se debe realizar un monitoreo atento de la VMNI para proporcionar una calidad óptima de la VMNI y otros procedimientos terapéuticos en un paciente sin limitaciones preestablecidas. Por el contrario, debe tenerse en cuenta que la implementación excesiva de herramientas de monitoreo puede empeorar el efecto de la VMNI utilizada con fines paliativos.

A pesar de la prueba convincente e incuestionable sobre la eficacia de la VMNI en las exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (AECOPD), una encuesta de observación de la práctica clínica realizada en el Reino

Unido por Roberts et al.<sup>69</sup> demostró resultados sorprendentes. La auditoría comprendió un gran grupo de 9716 pacientes de 232 unidades. Los resultados plantearon preocupaciones significativas sobre el estándar de manejo médico de pacientes con AECOPD. Un tercio de todos los pacientes elegibles no recibieron VMNI, mientras que el 11% de aquellos con acidosis metabólica sí. Solo el 5% de todos los pacientes acidóticos recibieron ventilación mecánica invasiva<sup>69</sup> Sin embargo, los datos más sorprendentes mostraron que la mortalidad fue significativamente mayor en pacientes tratados con VMNI que en pacientes que no recibieron VMNI con el mismo nivel de acidosis respiratoria. Desafortunadamente, faltaban datos sobre cuántos pacientes con VMNI fueron manejados en unidades de alta dependencia (HDU) o en unidades de cuidados intensivos (UCI). Incluso teniendo en cuenta que el estudio no fue un ensayo controlado aleatorio (ECA) y podría haber otros factores además del pH que podrían determinar el pronóstico de los pacientes, demostró claramente que la VMNI solo obtiene sus beneficios en casos de administración adecuada, monitoreo adecuado y vía de escalada prevista en casos de deterioro<sup>69</sup>. De lo contrario, la VMNI puede ser perjudicial, ya que puede posponer o renunciar a la decisión sobre un tratamiento efectivo, por ejemplo, ventilación invasiva<sup>9</sup>.

Valga precisar que, existe un impacto de "curva de aprendizaje" en el éxito de la VMNI<sup>293</sup>, por lo que se debe implementar una capacitación adecuada del personal y verificarla regularmente<sup>294</sup>.

El objetivo de este artículo es revisar cómo monitorear la VMNI en pacientes hospitalizados por IRA y que no tienen limitaciones preestablecidas en los tratamientos de soporte vital.

El uso de VMNI en la UCI está respaldado por la evidencia científica más sólida. La mayoría de los estudios controlados que demostraron que el tratamiento con VMNI disminuye la mortalidad se realizaron en UCI<sup>13,295</sup>. No obstante, la UCI debe recomendarse como una ubicación para el tratamiento de la VMNI solo para pacientes gravemente enfermos, con un alto riesgo de fallo de la VMNI: acidosis respiratoria grave (pH <7.20–7.25)<sup>296</sup>, nivel de conciencia significativamente disminuido y de múltiples órganos fracaso<sup>273</sup>. Enfatizan que la decisión sobre la admisión a la UCI no debe basarse en un solo factor, como el pH o la proporción de PaO<sub>2</sub> a la fracción de oxígeno inspiratorio (*FiO<sub>2</sub>*), pero deben tenerse en cuenta múltiples parámetros: estado general (p.ej., puntaje de evaluación de fisiología aguda y salud crónica (APACHE) II), parámetros fisiológicos (frecuencia respiratoria y nivel de conciencia) y el progreso del paciente a lo largo del tiempo y la presencia de comorbilidades<sup>195,273</sup>.

El número limitado de camas disponibles en la UCI es el factor principal que impide la admisión de pacientes con afecciones menos graves. Como se muestra por Iapichino et al.<sup>297</sup>, los intensivistas tienen cuidado de no admitir pacientes menos severos o pacientes con un estado de bajo rendimiento en la UCI, y tienden a admitir pacientes quirúrgicos más fácilmente que los médicos en general. Además, el tratamiento de pacientes con enfermedad moderada en la UCI podría incluso ser dañino, tanto psicológicamente (los pacientes encuentran que la UCI sigue siendo muy angustiante)<sup>298</sup>, como debido a otros factores relacionados con la UCI, por ejemplo, los procedimientos invasivos tienen más probabilidades de emprenderse<sup>299</sup> por el personal de la UCI, y la probabilidad de complicaciones, principalmente infecciones adquiridas en la UCI<sup>300</sup>. Además de estas preocupaciones, la configuración de la UCI ofrece las siguientes ventajas sobre la HDU: 1) altos niveles de personal de enfermería; 2) acceso a monitoreo

invasivo o altamente especializado, como el cateterismo de la arteria pulmonar y la determinación de la saturación venosa central de oxígeno, la presión arterial invasiva y la presión transdiafragmática; 3) instalaciones para la escalada rápida de la terapia (por ejemplo, ventilación invasiva) y el tratamiento de otros fallos orgánicos.

La unidad de respiratorios de alta dependencia (RH DU) es una unidad relativamente moderna, diseñada para atender a pacientes agudos que no cumplen con las indicaciones de ingreso a la UCI. Los niveles de atención, incluido el monitoreo y el manejo de los pacientes, son muy variables entre las diferentes unidades de alta dependencia (UH DR). Según la necesidad, el tipo y la estructura de la UH DR dentro del hospital, se brindan diferentes oportunidades, tanto para el monitoreo como para las intervenciones<sup>301</sup>. El monitoreo y manejo de pacientes agudos más gravemente enfermos con mayor riesgo de fallo de VMNI (es decir, hipoxemia severa) es factible solo en los niveles más altos de RH DU (UCI respiratoria), donde la VMNI podría convertirse rápidamente a ventilación invasiva, y otras capacidades de intervenciones complejas son disponible, como monitoreo invasivo, dióxido de carbono extracorpóreo (eliminación de CO<sub>2</sub>), el apoyo renal, etc. En el otro extremo del espectro, algunas RH DU son unidades de monitoreo "menos invasivas" (unidades de monitoreo respiratorio) para pacientes menos enfermos que solo tienen insuficiencia respiratoria. La principal ventaja de las RH DU consiste en personal altamente experimentado en técnicas de VMNI. La organización de la RH DU permite el monitoreo continuo de parámetros vitales y la evaluación de la eficacia del soporte de VMNI. Los datos también sugieren que el tratamiento en UH DR es rentable<sup>302</sup>. El monitoreo en la UH DR debe incluir métodos no invasivos que permitan la evaluación continua de las funciones respiratorias y cardíacas y la evaluación frecuente de los signos vitales, con el

objetivo principal de la detección temprana del fallo de la VMNI. A pesar de la escasez de evidencia sólida, el método más prometedor para monitorear la eficiencia del intercambio de gases parece ser el monitoreo continuo de la tensión de CO<sub>2</sub> y la saturación de oxígeno arterial (SaO<sub>2</sub>), mejorada por la evaluación periódica del análisis de gases en sangre arterial (ABG)<sup>303</sup>.

La sala general no se considera como una ubicación para la VMNI en todos los países, lo cual es un enfoque racional. Hay algunos estudios que describen el uso de VMNI en las salas de hospitalización general, dando resultados prometedores<sup>304,305</sup>. El más importante de ellos, un ECA multicéntrico realizado por Plant et al.<sup>63</sup> demostró que los pacientes con AECOPD y acidosis leve (pH 7,30–7,35) pueden ser tratados en la sala general de forma segura y con éxito en términos de disminución de la tasa de intubación y mortalidad. La razón principal de la necesidad de aplicar VMNI en las salas generales es la escasez de camas dentro de la RHU o simplemente la falta de dicha instalación dentro de un hospital. Por lo tanto, por un lado, la VMNI en un entorno de sala general se justifica por los resultados positivos de un ECA en términos de mejora de la supervivencia<sup>63</sup>, pero, por otro lado, su uso debe controlarse adecuadamente y la intensificación del tratamiento y la transferencia a una instalación donde se pueda tener en cuenta un mayor nivel de monitoreo, porque el resultado para pacientes con un pH <7.30 fue menos satisfactorio<sup>63</sup>. Además, la mayoría de los estudios incluyeron pacientes con AECOPD. Faltan pruebas convincentes del uso de la VMNI en la sala general con otros diagnósticos. Además, en un estudio observacional, se descubrió que un diagnóstico sin EPOC es un factor de riesgo de fracaso de la VMNI<sup>298</sup>. En particular, los pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda de novo no deben ser tratados en salas generales, donde la falta de monitorización podría conducir a una detección tardía de la insuficiencia

de VMNI, un tiempo prolongado de intubación y, finalmente, un aumento de la mortalidad. Existe evidencia limitada de que el oxígeno nasal de alto flujo puede ser una alternativa segura en pacientes con IRA hipoxémica<sup>306</sup>.

No hay datos basados en evidencia directa que muestren la mejor manera de monitorear la VMNI. Del mismo modo, no hay ensayos que comparen diferentes niveles de monitoreo, lo que podría darnos argumentos basados en evidencia para usar en la práctica clínica. Aparentemente, el monitoreo de VMNI no es un problema que podría estandarizarse claramente bajo la evaluación rígida de ECA. El enfoque racional para ajustar de manera óptima el nivel de monitoreo puede ser buscar factores de riesgo de fracaso de VMNI en los ECA publicados. Mientras más factores de riesgo estén presentes, mayor será el nivel de monitoreo necesario<sup>307</sup>. Sin embargo, en la mayoría de los estudios, la monitorización se describió muy brevemente, generalmente concentrándose en la evaluación clínica periódica y el análisis ABG. B rochard y col.<sup>13</sup> realizaron su estudio en el entorno de la UCI (pH medio de la cohorte 7.27–7.28) y, como seguimiento, informaron que solo verificaron la frecuencia respiratoria, la encefalopatía y los ABG 1, 3 y 12 h después de comenzar la VNI. Del mismo modo, Plant et al.<sup>63</sup>, que trataron a pacientes en salas generales (pH medio 7,31–7,32) realizaron su evaluación después de la 1ª y 4ª hora de la VMNI. En ambos estudios, se demostró el beneficio significativo de usar VMNI y esos dos estudios se convirtieron en una piedra angular para los resultados positivos del metanálisis<sup>308</sup>. Un estudio de Confalonieri et al.<sup>273</sup> da indicaciones importantes y universales para el monitoreo en diferentes entornos de atención. Los autores crearon diagramas de flujo específicos del riesgo de fallo de VMNI sobre la base del resultado de > 1000 pacientes consecutivos con AECOPD acidóticos ingresados en tres UCI, seis UHDD y cinco salas generales. La probabilidad del fallo de VMNI fue influenciada por la

evaluación clínica de la gravedad de la enfermedad usando el puntaje APACHE II, el deterioro neurológico usando el puntaje de coma de Glasgow (GCS) y la frecuencia respiratoria. El principal factor que influyó en el resultado fue el valor del pH. Los dos diagramas de flujo propuestos por los autores estratificaron el riesgo de fallo de VMNI con base en los datos obtenidos al ingreso y después de 2 h de tratamiento, lo que enfatizó la importancia del seguimiento cercano de los pacientes en las primeras horas de tratamiento.

#### 2.3.4. SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA Y RIESGO DE FRA ENTRE PACIENTES CRÍTICOS<sup>29</sup>

**“Antecedentes y objetivos** El aumento de la evidencia experimental sugiere que el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) puede promover el FRA. El objetivo principal de este estudio fue evaluar el SDRA como factor de riesgo de FRA en pacientes críticos.

**Diseño, entorno, participantes y mediciones** Este fue un estudio observacional en una base de datos prospectiva alimentada por 18 unidades de cuidados intensivos (UCI). Los pacientes con estadías en la UCI > 24 horas se inscribieron durante un período de 14 años. El SDRA se definió utilizando los criterios de Berlín y el FRA se definió utilizando los criterios de Riesgo, Lesión, Insuficiencia, Pérdida de la función y Enfermedad renales en etapa terminal. Los pacientes con FRA antes del inicio del SDRA fueron excluidos.

**Resultados** Este estudio incluyó 8029 pacientes, incluidos 1879 pacientes con SDRA. FRA ocurrió en el 31.3% de los pacientes y fue más común en pacientes con SDRA (44.3% versus 27.4% en pacientes sin SDRA;  $P < 0.001$ ). Después del ajuste por factores de confusión, tanto la ventilación mecánica sin SDRA (odds ratio [OR], 4.34; intervalo de confianza del 95% [IC 95%], 3.71 a 5.10) y SDRA (OR, 11.01; IC 95%, 6.83 a 17.73) fueron independientes asociado con FRA. La mortalidad hospitalaria fue del 14.2% ( $n = 1140$ ) y fue mayor en pacientes con SDRA (27.9% versus 10.0% en pacientes sin SDRA;  $P < 0.001$ ) y en pacientes con FRA (27.6% versus 8.1% en aquellos sin FRA;  $P < 0.001$ ). FRA se asoció con una mayor mortalidad en pacientes con SDRA (42.3% versus 20.2%;  $P < 0.001$ ).

**Conclusiones** SDRA se asoció independientemente con FRA. Este estudio sugiere que el SDRA debe considerarse como un factor de riesgo de FRA en pacientes críticos”.

Este estudio encontró una asociación independiente significativa entre SDRA y posterior FRA. Aunque varios estudios apuntan a mecanismos fisiológicos responsables de un efecto nocivo del SDRA en otros órganos, disponían de poca información sobre el efecto clínico del SDRA en la función renal. Los resultados respaldan la adición de SDRA a la lista de factores de riesgo de FRA en pacientes críticos.

La creciente evidencia que apunta a interacciones perjudiciales entre las disfunciones renales y pulmonares sugiere una explicación parcial de la historia natural de las disfunciones de múltiples órganos en pacientes críticos<sup>309</sup>. En estudios experimentales en animales o voluntarios sanos, la lesión pulmonar

aguda afectó negativamente la función renal. Los tres mecanismos subyacentes principales fueron ventilación con presión positiva, hipoxemia e inflamación sistémica. La ventilación con presión positiva puede modificar la precarga cardíaca y se ha asociado con cambios hemodinámicos sistémicos que conducen a una disminución de la tasa de filtrado glomerular (TFG), el flujo sanguíneo renal y la eliminación de agua libre<sup>310-312</sup>. Además, la activación de los sistemas simpático y renina-angiotensina, junto con la supresión de la liberación de péptido natriurético auricular, observada durante la ventilación con presión positiva, disminuye aún más la perfusión glomerular, los valores de TFG, la producción de orina y la excreción de sodio<sup>313</sup>. Demostraron previamente que la hipoxemia y la hipercapnia modifican las resistencias vasculares renales<sup>314-316</sup> y aumentan la diuresis<sup>317-319</sup>. Se informaron efectos similares en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica<sup>315,316</sup>, así como en receptores de trasplante renal<sup>314</sup> y pacientes críticos con hipoxemia refractaria<sup>320</sup>. Sin embargo, ninguno de estos estudios evaluó las consecuencias a largo plazo de estas alteraciones fisiológicas.

Finalmente, la inflamación sistémica y el biotrauma se han implicado en la disfunción orgánica sistémica durante el SDRA. Por lo tanto, varias líneas de evidencia indican que biotrauma inducida por la ventilación mecánica no sólo afecta a los pulmones, pero también conduce a una mayor inflamación sistémica y la disfunción de órganos por medio de la liberación de citoquinas inflamatorias<sup>243,321-323</sup>. Por lo tanto, en los estudios que evalúan la ventilación protectora, los volúmenes corrientes más altos se asociaron con no solo niveles más altos de TNF- $\alpha$ , IL-1  $\beta$ , IL-6 e IL-8, pero también con mayores tasas de FRA o un mayor número de días con FRA<sup>243,322,323</sup>.

A pesar de esta gran cantidad de evidencia que sugiere una interacción entre la insuficiencia respiratoria y el FRA, pocos estudios han evaluado el efecto de la insuficiencia respiratoria en la función renal al evaluar claramente el tiempo de inicio de la ventilación mecánica en relación con el inicio del FRA<sup>324-329</sup>.

Un metaanálisis reciente de estos estudios sugirió que tanto el SDRA como la ventilación mecánica se asociaron con un aumento de 3 veces en el riesgo de FRA<sup>330</sup>.

La mayoría de los estudios incluidos en este análisis fueron estudios observacionales y se centraron en poblaciones específicas como pacientes con trauma<sup>324</sup>, receptores de trasplante de pulmón<sup>326</sup>, pacientes con cáncer<sup>327</sup> o pacientes con insuficiencia hepática<sup>329</sup>. Por lo tanto, la aplicabilidad general de sus hallazgos no está clara. Además, estos estudios no fueron diseñados específicamente para evaluar la influencia de la insuficiencia respiratoria en el FRA, y no separaron el efecto de la ventilación mecánica del SDRA<sup>330</sup>. En este estudio, tanto el SDRA como la ventilación mecánica se asociaron independientemente con factores de riesgo habitual y bien descrito para el FRA, shock, diabetes mellitus, edad, disfunción cardíaca o hepática subyacente y mieloma. Este estudio proporciona datos válidos que respaldan la adición de SDRA y ventilación mecánica a la lista de factores de riesgo de FRA en pacientes no seleccionados en la UCI.

El estudio tiene varias limitaciones. Primero, el diseño observacional y la falta de información sobre la configuración del ventilador impiden conclusiones sobre los factores que pueden haber promovido el desarrollo de FRA. Se necesitan estudios adicionales para evaluar aún más la influencia de la configuración del

ventilador, las alteraciones de la sangre de  $O_2$  y  $CO_2$ , y la inflamación sistémica en la aparición del FRA. Además, los datos sobre el mecanismo de FRA, el manejo del equilibrio de líquidos en todos los grupos o el uso de diuréticos en pacientes con SDRA no los tuvieron disponibles. Queda por evaluar si algunas diferencias con respecto al manejo de líquidos o el tipo de líquido utilizado en cada uno de los grupos estudiados podrían haber explicado la diferencia observada con respecto a la tasa de FRA. Además, aunque ajustaron los principales agentes nefrotóxicos (p.ej. medios de contraste y agentes antimicrobianos), deben reconocer la falta de información sobre otros agentes nefrotóxicos, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los antagonistas de los receptores de angiotensina.

En este estudio, y de acuerdo con las pautas actuales, la creatinina basal se calculó de nuevo a partir de la MDRD suponiendo una TFG de 75 ml/kg por 1.73 m<sup>2</sup> <sup>24,331</sup>. Informan que, aunque esta imputación fue validada en trabajos anteriores<sup>332</sup>, puede sobreestimar la incidencia de FRA en casi un 10% y puede clasificar erróneamente la gravedad del FRA en hasta un 30%<sup>333</sup>.

Finalmente, el diseño del estudio observacional solo les permitió concluir que el SDRA se asoció independientemente con FRA. No se pueden sacar conclusiones sobre la naturaleza causal de esta asociación, a pesar de los numerosos estudios experimentales que sugieren causalidad. Se necesitan más estudios para abordar este problema más específicamente y evaluar la influencia de la configuración del ventilador en la función renal.

En conclusión, la asociación independiente demostrada en el estudio entre el SDRA y el FRA posterior indica que el SDRA debe agregarse a la lista de factores de riesgo para el FRA en pacientes críticos. Aunque no se pueden sacar

conclusiones sobre la causalidad a partir de nuestros datos, la fuerte evidencia experimental que sugiere la causalidad respalda la necesidad de más estudios en este campo con el objetivo de confirmar nuestros hallazgos y evaluar los mecanismos subyacentes a la asociación SDR-A-FRA, especialmente los ajustes del ventilador, en pacientes no seleccionados de la UCI.

### **2.3.5. REVISION SISTEMATICA: MANEJO DE LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA DEBIDA A NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD<sup>334</sup>**

“La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una de las principales causas de mortalidad en todo el mundo. La mortalidad por NAC se debe al desarrollo de sepsis e insuficiencia respiratoria aguda (IRA). Realizamos una revisión sistemática de la literatura inglesa disponible publicada en el período comprendido entre el 1 de enero de 1997 y el 31 de agosto de 2017 y nos centramos en IRA en NAC. Las búsquedas en la base de datos identificaron 189 artículos, de estos, sólo 29 fueron retenidos para la extracción de datos. De estos 29 artículos, 12 abordaron IRA en NAC sin discutir su manejo ventilatorio, mientras que 17 evaluaron el manejo ventilatorio de IRA en NAC. En los estudios que evaluaron el manejo ventilatorio, los tratamientos específicos abordados fueron: cánula nasal de alto flujo (HFNC) (n=1), presión positiva continua en las vías respiratorias (n=2), ventilación no invasiva (n=9), y ventilación mecánica invasiva (n=5). Cuando se analizaron, las tasas de éxito de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) oscilaron entre el 20% y el 76% y predijeron fuertemente la supervivencia, mientras que el fracaso de la VMNI aumentó el riesgo de resultados adversos. En conclusión, la IRA en pacientes con NAC puede requerir

un manejo tanto ventilatorio como no ventilatorio. Se necesita más investigación para evaluar mejor el uso de VMNI y HFNC en estos pacientes. Junto con la pronta administración de antimicrobianos, también se debe considerar el uso potencial de esteroides y la implementación de puntajes de gravedad”.

### Fuentes de datos y búsquedas

Seleccionaron los artículos revisados por pares sobre IRA en NAC. Las búsquedas bibliográficas se realizaron con Pubmed. La búsqueda bibliográfica se limitó a los artículos publicados entre enero de 1997 y agosto de 2017. La búsqueda se ejecutó por última vez en enero de 2018. Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: (agudo [Todos los campos] Y ("insuficiencia respiratoria" [Términos MeSH] O (" respiratorio "[Todos los campos] Y" insuficiencia "[Todos los campos]) O" insuficiencia respiratoria "[Todos los campos] O (" respiratorio "[Todos los campos] Y" falla "[Todos los campos]) O" insuficiencia respiratoria "[Todos los campos ])) Y (("características de residencia" [Términos MeSH] O ("residencia" [Todos los campos] Y "características" [Todos los campos]) O "características de residencia" [Todos los campos] O "comunidad" [Todos los campos]) Y Adquirido [Todos los campos] Y ("neumonía" [Términos MeSH] O "neumonía" [Todos los campos])) Y ((1997/01/01 "[PDAT]: "2017/08/31" [PDAT]) Y "humanos" [Términos MeSH] E Inglés [lang]).

### Selección de estudio

Los títulos y resúmenes fueron seleccionados por dos revisores independientes (NV y NB) utilizando los siguientes criterios de inclusión: poblaciones adultas

diagnosticadas con NAC e IRA. Los criterios de exclusión: (i) población pediátrica; (ii) IRA en condiciones diferentes a NAC; NAC no asociado con IRA; (iii) revisiones, metanálisis, opiniones de expertos, informes de casos, series de casos. Cuando dos revisores no estuvieron de acuerdo con la clasificación del artículo, un tercer revisor independiente (SA) resolvió el desempate.

### **Extracción de datos**

La extracción de datos fue realizada de forma independiente por dos revisores. Extrajeron los siguientes datos: autores, diseño del estudio (incluida información sobre el tamaño de la muestra, el grupo de control e intervención en caso de ensayos clínicos aleatorios), la geografía, el año de publicación, los objetivos y resultados del estudio, y los principales resultados del estudio. La síntesis y el análisis de los datos: Explican que, dado que los trabajos seleccionados eran muy heterogéneos, no se realizó un metanálisis.

### **Resultados**

Este Estudio encontró un total de 187 artículos, 29 de los cuales fueron seleccionados de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión. Se incluyeron tres artículos independientemente de los motores de búsqueda.

Esta revisión sistemática según su informe mostró una desproporción inesperada entre la relevancia epidemiológica y clínica de IRA en NAC y la escasez

de estudios que evalúan su manejo. A pesar de ello, esta revisión planteó varios puntos importantes con respecto a la gestión de IRA en NAC.

Las últimas décadas han visto el uso progresivo de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) y VMNI como terapias ventilatorias de primera línea para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria en el contexto de NAC<sup>335</sup>. Si bien el papel beneficioso de CPAP está respaldado por dos ensayos controlados aleatorios bien diseñados<sup>335,336</sup>, la efectividad de la VMNI aún no se ha demostrado<sup>337,338</sup>. Específicamente, la capacidad de la VMNI para prevenir la intubación endotraqueal varía significativamente según el estudio analizado (rango 20-76%)<sup>15,190,339-345</sup>. La alta variabilidad en el éxito de la VMNI parece estar asociada con el mecanismo fisiopatológico que sostiene la insuficiencia respiratoria: cuando la EPOC, la insuficiencia respiratoria hipercápnica y el edema pulmonar cardiogénico estaban presentes, los pacientes se beneficiaron más de la VMNI. Además, esta revisión sistemática destacó que el fracaso de la VMNI en el mantenimiento de la función respiratoria condujo a un mayor riesgo de resultados adversos. Sobre la base de estos datos, se debe realizar una selección cuidadosa de los candidatos antes de comenzar la VMNI para proporcionar una atención adecuada a los pacientes con NAC<sup>71,346</sup>.

La cánula nasal de alto flujo implica el suministro de oxígeno calentado y humidificado a través de dispositivos especiales a velocidades de hasta 60 l/minuto en adultos. En pacientes con dificultad o insuficiencia respiratoria, el HFNC puede ser mejor tolerado que el oxígeno por la máscara facial en términos de comodidad y se ha asociado con una disminución de la frecuencia respiratoria

y una mejor oxigenación en pacientes de todas las edades y con una variedad de afecciones, incluidos adultos con hipoxemia insuficiencia respiratoria. Si bien la HFNC se está generalizando cada vez más en la práctica clínica, encontraron solo un estudio que evaluó su papel en el tratamiento de la IRA en la NAC<sup>347</sup>. Específicamente, Roca y sus colaboradores intentaron identificar predictores tempranos de la necesidad de ventilación mecánica en pacientes con NAC que se presentan con insuficiencia respiratoria aguda y que reciben tratamiento con HFNC. El intento realizado por Roca y sus colegas es de gran importancia, ya que la HFNC puede evitar una mayor necesidad de ventilación mecánica en algunos pacientes, pero también puede retrasar indebidamente el inicio de la ventilación mecánica en otros y empeorar su resultado<sup>348</sup>. El índice ROX, el predictor temprano identificado por Roca y sus colaboradores, se caracterizó por un buen rendimiento diagnóstico, pero su validación externa aún es necesaria antes de su implementación en la práctica clínica.

Encontraron sólo cinco artículos que evaluaron los factores de riesgo relacionados con la mortalidad en pacientes con NAC que requieren ventilación mecánica<sup>349-353</sup>. Como era de esperar, las comorbilidades, especialmente en pacientes de edad avanzada, el trastorno de los signos vitales y la lesión renal aguda se asociaron con resultados adversos<sup>354,355</sup>. Estos hallazgos reflejan los factores de riesgo de mortalidad hospitalaria en pacientes con sepsis<sup>356</sup>. La especificidad y sensibilidad de estas variables para la identificación de pacientes que requieren ventilación mecánica con un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria aún están por determinarse.

Otro hallazgo importante en esta revisión es la incertidumbre del uso de glucocorticoides en pacientes con NAC. Si bien un estudio observacional retrospectivo demostró que los glucocorticoides no se asociaron con una reducción de la mortalidad a 28 y 3 meses<sup>357</sup>, un ensayo de control aleatorizado demostró que el uso agudo de metilprednisolona en comparación con el placebo disminuyó las tasas de fracaso del tratamiento<sup>358</sup>. Aunque no se incluyó en esta revisión sistemática, también vale la pena señalar que el ensayo aleatorio controlado de Annane y sus colaboradores mostraron un beneficio significativo de la hidrocortisona más fludrocortisona en la mortalidad por todas las causas en 90 días en pacientes con shock séptico<sup>359</sup>.

Teniendo en cuenta los hallazgos de los estudios anteriores, la respuesta inflamatoria excesiva del huésped que conduce al fracaso del tratamiento y la mortalidad en la NAC<sup>360</sup>, y el hecho de que los esteroides inhiben la expresión de muchas citocinas involucradas en la respuesta inflamatoria asociada con la neumonía<sup>361</sup>, los glucocorticoides pueden tener un papel clave en el manejo de pacientes con NAC<sup>362-365</sup>.

La administración tardía de antimicrobianos puede conducir a resultados adversos en pacientes con NAC. Miyashita y sus colaboradores observaron que los pacientes con NAC que desarrollaron IRA comenzaron con un régimen antimicrobiano apropiado más tarde que los pacientes con NAC que no desarrollaron IRA<sup>366</sup>. Kumar y Ferrer han destacado observaciones similares en pacientes con sepsis severa y shock séptico<sup>367,368</sup>. Con base en las observaciones de Kumar y Ferrer, la Campaña de supervivencia contra la sepsis recomienda la administración temprana de antimicrobianos intravenosos dentro de una hora tanto para la sepsis como para el shock séptico, independientemente de la fuente

de infección. Como consecuencia, esta recomendación juega un papel clave en el manejo de pacientes con NAC<sup>369</sup>.

Esta Revisión establece que, los signos clínicos y los marcadores bioquímicos podrían ser predictores tempranos de resultados adversos en pacientes con NAC. Aliberti mostró que la IRA y la sepsis severa están asociadas con una mayor mortalidad<sup>370</sup>. Kolditz encontró que los signos focales de tórax, la terapia de oxígeno en el hogar, los infiltrados multilobulares, el estado mental alterado y los signos vitales alterados son predictores de resultados adversos<sup>371</sup>. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) tuvo un alto valor predictivo negativo para la mortalidad a 30 días en el en la inscripción se correlacionaron bien con la mortalidad a los 14 días en el estudio de Tseng y colaboradores<sup>372</sup>. Hasta ahora, se han desarrollado varios índices pronósticos para estratificar el riesgo a pacientes con enfermedades agudas y pacientes con NAC<sup>152,373,374</sup>: ¿deberían incluirse PCR y PCT en nuevas puntuaciones o en puntuaciones ya disponibles para pacientes con NAC? Yang y sus colaboradores propusieron un nuevo índice de gravedad para pacientes de UCI que incluía PCR y PCT<sup>375</sup>. Aunque se caracteriza por un buen rendimiento diagnóstico, este puntaje no proporciona un resultado inmediato debido a los inevitables tiempos de respuesta de laboratorio; se estudió en una UCI y no en una población NAC y, según conocimiento de los autores, aún no se ha validado externamente. Afirman necesitar más investigación para llenar este vacío de conocimiento.

Finalmente, es bien sabido que una edad avanzada, las comorbilidades crónicas, el deterioro del sistema inmunitario y los factores del estilo de vida

pueden estar asociados con una mayor gravedad de la presentación de NAC. Esta revisión también destacó que los determinantes genéticos, como las variantes alélicas de la proteína SP-B de surfactante pulmonar y la deficiencia de leptina 2, pueden contribuir a explicar la variabilidad clínica de la presentación y el resultado de la NAC; Sin embargo, afirman que, la investigación de estos determinantes genéticos en la práctica clínica necesita mayor discusión.

Las limitaciones del presente estudio. Se excluyeron los artículos que no estaban en inglés. Los artículos se incluyeron si presentaban datos sobre IRA en NAC: los estudios de sepsis, incluido el manejo de NAC, podrían haberse excluido.

Su conclusión: la IRA en pacientes con NAC puede requerir un manejo tanto ventilatorio como no ventilatorio. Se necesita más investigación para evaluar mejor el uso de VMNI y HFNC en estos pacientes. Junto con la pronta administración de antimicrobianos, también se debe considerar el uso potencial de esteroides y la implementación de puntajes de gravedad.

### **2.3.6. FACTORES ASOCIADOS CON EL FRACASO RENAL AGUDO EN EL SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA<sup>376</sup>**

El fracaso renal agudo (FRA) es la insuficiencia orgánica extrapulmonar más frecuente en el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). El objetivo de este estudio fue evaluar los factores asociados con el desarrollo y la gravedad del FRA en pacientes con SDRA.

Este es un estudio de cohorte retrospectivo de pacientes con SDRA sin fracaso renal agudo o crónica antes del inicio del SDRA durante un período de 7 años (2010-2017). El FRA y la severidad del FRA se definieron de acuerdo con las pautas de 2012 para la mejora de la enfermedad renal en los resultados mundiales.

## Resultados

De los 634 pacientes con SDRA, 357 pacientes cumplieron los criterios del estudio. Un total de 244 (68.3%) pacientes desarrollaron FRA después del inicio del SDRA: 60 (24.6%) tenían FRA en estadio I, 66 (27%) tenían FRA en etapa II y 118 (48.4%) tenían FRA en etapa III. La mediana del tiempo de aparición de FRA para la etapa I FRA fue de 2 días (rango intercuartil, 1.5-5.5) mientras que la etapa II y III FRA fue de 4 días. En el análisis multivariable, los factores asociados con el desarrollo de FRA fueron la edad [razón de riesgo de subdistribución (SHR) 1.01, intervalo de confianza (IC) del 95% 1.00-1.02], puntuación SOFA (SHR 1.16, IC 95% 1.12-1.21), un historial de diabetes mellitus (DM) (SHR 1.42, IC 95% 1.07-1.89) y pH arterial en el día 1 de SDRA (SHR por disminución de 0.1 unidades fue 1.18, IC 95% 1.05-1.32). En la gravedad de FRA, el estadio I se asoció con la edad (SHR 1.03, IC 95% 1.01-1.05) y bicarbonato sérico en el día 1 de SDRA (SHR 1.07, IC 95% 1.02-1.13). El FRA en estadio II se asoció con la edad (SHR 1.03, IC 95% 1.01-1.05), bicarbonato sérico el día 1 (SHR 1.12, IC 95% 1.06-1.18), puntaje SOFA (SHR 1.19, IC 95% 1.10-1.30), antecedentes de insuficiencia cardíaca (SHR 3.71, IC 95% 1.63-8.46) y presión máxima en las vías respiratorias (SHR 1.04, IC 95% 1.00-1.07). El FRA en estadio III se asoció con un IMC más alto (SHR 1.02, IC 95% 1.00-1.03), antecedentes de DM (SHR 1.79, IC 95% 1.18-2.72), puntaje SOFA (SHR 1.29, IC

95% 1.22–1.36) y pH arterial en el día 1 (SHR por 0.1 unidades de disminución fue 1.25, IC 95% 1.05-1.49).

El diagrama de flujo de consorte se muestra en la figura siguiente. La edad media del paciente fue de  $53 \pm 15.8$  años. La neumonía fue la causa principal de SDRA en el 83% de los pacientes, y el 50% de los pacientes desarrolló shock séptico en algún momento durante su estancia en la UCI. Doscientos cuarenta y cuatro pacientes (68,3%) desarrollaron FRA: 60 pacientes (24,6%) desarrollaron FRA en estadio I, 66 pacientes (27%) desarrollaron FRA en estadio II y 118 pacientes (48,4%) desarrollaron FRA en estadio III. La mediana del tiempo de aparición de FRA basada en la clasificación KDIGO fue de 3 días después del diagnóstico de SDRA (IQR, 2-7). La etapa I FRA se desarrolló antes 2 (IQR, 1.5–5.5), en comparación con la etapa II FRA (4 (2–7.8)) y la etapa III FRA (4 (3–7)).

### Conclusiones

La edad, una mayor gravedad de la enfermedad, antecedentes de diabetes y acidosis se asociaron con el desarrollo de FRA en pacientes con SDRA. La gravedad del FRA se asoció aún más con el IMC, el historial de insuficiencia cardíaca y la presión máxima en las vías respiratorias.

Este estudio encontró que dos tercios de los pacientes con SDRA desarrollaron FRA durante su curso en la UCI y casi la mitad de estos pacientes se deterioraron hasta la etapa 3 FRA, según la clasificación KDIGO.

En los pacientes con SDRA, la edad, la presencia de DM y la insuficiencia cardíaca, el empeoramiento de la acidosis en el día 1 de SDRA, una mayor puntuación de gravedad de la enfermedad (SOFA y APACHE III) está fuertemente asociada con el desarrollo de FRA. La variable específica del ventilador, la presión máxima de las vías respiratorias se asoció con la gravedad del FRA, especialmente el FRA en estadio II. Estos hallazgos se cumplieron cuando limitaron su modelo a pacientes no sépticos.

Manifiestan que, varios estudios han demostrado que la edad avanzada se asocia con el desarrollo del FRA en pacientes hospitalizados<sup>29,377,378</sup>. Su cohorte encuentra tendencias similares, y el desarrollo de FRA estuvo fuertemente asociado con la edad de los pacientes. Similar a los hallazgos de Hsu et al. y Hoste et al., este estudio encontró que la DM aumenta el riesgo de FRA, independientemente de la TFG<sup>379,380</sup>.

Dado que los riñones diabéticos tienen una mayor susceptibilidad a las lesiones isquémicas hipóxicas<sup>381</sup>, es plausible que los pacientes con SDRA con DM tienen un mayor riesgo de desarrollar FRA. Se descubrió que un historial de enfermedad cardíaca se asociaba de forma independiente con la gravedad del FRA que se describió bien como un factor de riesgo de FRA<sup>372,382</sup>. Una mayor gravedad de la enfermedad (puntaje SOFA o puntaje APACHE III) tuvo una asociación significativa con el desarrollo y la severidad del FRA en este estudio. El riesgo de trastornos hemodinámicos asociados con el empeoramiento de la gravedad de los puntajes de la enfermedad es probablemente la razón de estos hallazgos.

La acidosis en el día 1 de SDRA se asoció fuertemente con el desarrollo y la gravedad de FRA en su cohorte de pacientes. Este efecto se mantuvo significativo incluso después del ajuste por la gravedad de la enfermedad. Las alteraciones hemodinámicas y los efectos adversos celulares asociados con la acidosis pueden explicar el mayor riesgo de FRA asociado con el empeoramiento del pH<sup>383</sup>.

Al igual que otros estudios recientes, este estudio demostró que la obesidad se asoció con el desarrollo de FRA y la gravedad del FRA en pacientes con SDRA<sup>384,385</sup>. Este efecto podría ser impulsado por las tasas más altas de marcadores proinflamatorios y proteínas de fase aguda en pacientes obesos<sup>385</sup>.

Con el paso de los años, muchos estudios han postulado que la ventilación mecánica podría tener una parte importante en el efecto nocivo sobre los riñones en pacientes con SDRA debido a múltiples mecanismos como cambios cardiovasculares, intrarrenales y hormonales en estos pacientes<sup>330,386,387</sup>.

Se han postulado estrategias de protección pulmonar para disminuir la insuficiencia renal en pacientes críticos<sup>321,322</sup>. El ensayo ARMA mostró que los pacientes que tenían un volumen corriente bajo y una presión meseta limitada tenían un mayor número de días sin insuficiencia renal<sup>243</sup>. Aunque estos estudios informaron un mayor número de días libres de insuficiencia renal, no evaluaron directamente la asociación del FRA con los ajustes de ventilación mecánica. Aunque varios entornos de ventilación mecánica tenían una asociación significativa con FRA en el modelo univariable, en la era de la ventilación protectora pulmonar, encontraron que sólo la presión máxima de las vías respiratorias estaba asociada con la gravedad del FRA. La presión

máxima de la vía aérea es un parámetro secundario que está asociado con el volumen corriente, la PEEP externa e intrínseca y la mecánica del sistema respiratorio. Aunque la ventilación con volumen tidal bajo, la presión meseta limitada y el nivel de PEEP no se asociaron con el desarrollo de FRA en su modelo multivariable, estos parámetros deben controlarse para mantener la adherencia a las estrategias de protección pulmonar.

Realizaron un análisis de subgrupos en pacientes que no tenían shock séptico y, por lo tanto, no tenían riesgo de desarrollar FRA debido a trastornos hemodinámicos como parte de un fallo multiorgánico. Las variables específicas del ventilador no fueron significativas en esta cohorte de pacientes.

Este estudio encontró que la sobrecarga de líquidos en las primeras 72 horas se asoció con la gravedad del FRA. Varios estudios informaron la asociación entre el equilibrio positivo de líquidos y el desarrollo de FRA y gravedad del mismo<sup>388-390</sup>. La sobrecarga de líquidos puede afectar directamente las funciones renales a través del aumento de la presión venosa y el edema intersticial<sup>391</sup>. Sin embargo, no tuvieron información sobre la asociación entre el equilibrio de líquidos en el día 1 de SDRA y el desarrollo de FRA. Curiosamente, el uso de vasodilatadores inhalados fue un factor de riesgo independiente para la gravedad de la FRA en pacientes sin shock séptico. Este resultado estuvo en línea con el estudio de Ruan SY et al. Eso demostró que los pacientes con SDRA moderado a severo que recibieron óxido nítrico inhalado tenían un riesgo significativamente mayor de necesitar terapias de reemplazo renal<sup>392,393</sup>. Entre los pacientes críticos, hay un aumento gradual de la mortalidad con el aumento de la severidad de FRA, particularmente KDIGO estadios II y III<sup>378</sup>. El estudio multinacional AKI-EPI mostró que los pacientes con

FRA en estadio I no tenían un mayor riesgo de mortalidad en comparación con los pacientes sin FRA<sup>380</sup>. Estos hallazgos fueron emulados en su cohorte de pacientes con SDRA y el riesgo de muerte aumentó significativamente con el FRA en estadio II y estadio III. Debido a que el 98% de los pacientes con FRA en estadio I tuvieron una recuperación renal completa, los pacientes con FRA en estadio I no tuvieron una mayor mortalidad en comparación con los pacientes sin FRA.

Limitaciones de este estudio, se deben en parte al diseño retrospectivo del estudio. No tenían configuraciones iniciales de ventilador en aproximadamente el diez por ciento de los pacientes; se observó una mayor prevalencia de esto en pacientes que fueron transferidos de un hospital externo. Abordaron este problema utilizando un método de imputación múltiple. El análisis de potencia post hoc para la regresión logística binaria utilizando la distribución binomial covariable encontró que su estudio tenía una potencia del 62%. Dado que la mitad de la población de estudio no tenía una creatinina basal, abordaron este problema utilizando la estimación de creatinina mediante el cálculo posterior con la ecuación MDRD. Por lo tanto, la proporción de FRA puede estar sobreestimada, y pueden haber clasificado erróneamente la gravedad del FRA<sup>332,333,394</sup>. Pero han abordado adecuadamente estas limitaciones utilizando definiciones estandarizadas y validadas, métodos de imputación que han sido validados en la literatura y utilizando modelos exhaustivos de regresión multivariable y análisis de subgrupos para minimizar cualquier sesgo potencial o confusión en sus resultados. El presente estudio también utilizó una definición validada para FRA<sup>23</sup> que utilizó parámetros creatinina y de volumen de orina. Además, excluyeron a los pacientes que tenían FRA o enfermedad renal crónica antes del inicio del SDRA.

Hasta donde se tiene información, este es el primer estudio que explora una serie de factores de confusión hasta ahora pasados por alto comorbilidades, gravedad inicial de la enfermedad, progresión de la enfermedad (necesidad de vasopresores, desarrollo de sepsis) e intervenciones específicas de la UCI (ajustes del ventilador, terapias de rescate) asociadas con el desarrollo de FRA en pacientes con SDRA.

### **2.3.7. PREDICTORES CLÍNICOS DE LA NO RECUPERACIÓN RENAL EN EL SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA<sup>395</sup>**

El fracaso renal agudo (FRA) es el fallo orgánico extrapulmonar más común en el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). La recuperación renal después del FRA está determinada por varios factores. El objetivo de este estudio fue determinar los predictores de la no recuperación renal en pacientes con SDRA.

#### **Métodos**

Un estudio de cohorte retrospectivo de un solo centro de pacientes con FRA después del inicio del SDRA. Excluyeron los pacientes con enfermedad renal crónica preexistente o unidad de cuidados intensivos <24 h. La estadificación del FRA se definió de acuerdo con las pautas de 2012 de la enfermedad renal que mejora los resultados globales (KDIGO). La no recuperación renal se definió como

la muerte, la dependencia de la diálisis, la creatinina sérica  $\geq 1.5$  veces el valor inicial o la producción de orina  $< 0.5$  mL / kg / h más de 6 h.

## Resultados

De los 244 pacientes que cumplieron los criterios del estudio, 60 (24,6%) tenían FRA en estadio I, 66 (27%) tenían FRA en estadio II y 118 (48,4%) tenían FRA en estadio III. De ellos, 148 (60,7%) pacientes tenían no recuperación renal. En el análisis multivariable, los factores asociados con la no recuperación renal fueron un estadio más alto de FRA (odds ratio [OR] estadio II 5.71, intervalo de confianza [IC] del 95% 2.17–14.98; OR estadio III 45.85, IC del 95% 16.27–129.2) , retraso en el inicio de FRA (OR 1.12, IC 95% 1.03–1.21), antecedentes de malignidad (OR 4.02, IC 95% 1.59–10.15), shock séptico (OR 3.2, IC 95% 1.52–6.76) y un mayor volumen corriente en el día 1–3 de SDRA (OR 1.41, IC 95% 1.05–1.90). El análisis de subgrupos de supervivencia en el día 28 del SDRA también encontró que una mayor gravedad del FRA (OR estadio II 8.17, IC 95% 0.84–79.91; OR estadio III 111.67, IC 95% 12.69–982.91), inicio tardío de FRA (OR 1.12, IC 95% 1.02–1.23)

Un total de 634 pacientes con SDRA fueron examinados. Los 357 pacientes fueron examinados por elegibilidad; sin embargo, 113 pacientes no desarrollaron FRA hasta el día 28 de SDRA

### Conclusiones

Una etapa más alta de FRA, inicio tardío de FRA, antecedentes de neoplasia maligna, shock séptico y un mayor volumen corriente en los días 1 a 3 de SDRA predijeron la no recuperación renal en pacientes con SDRA. Entre los sobrevivientes, una etapa más alta de FRA, inicio tardío de FRA y antecedentes de malignidad se asociaron con la no recuperación renal.

Este estudio encontró que en pacientes con SDRA con FRA, una mayor gravedad del FRA inicial, inicio tardío del FRA, neoplasia maligna activa, shock séptico y un mayor volumen corriente en los días 1 a 3 se asociaron con una mayor probabilidad de no recuperación renal. La gravedad del FRA se ha asociado con una menor probabilidad de recuperación renal en pacientes críticos<sup>396-401</sup>. Este estudio es válido para pacientes con SDRA, y el empeoramiento de la gravedad del FRA se asocia con posibilidades significativamente más altas de no recuperación renal. El inicio tardío de FRA también se asoció con la no recuperación renal en su cohorte. Los pacientes con un inicio tardío de FRA tuvieron una menor gravedad de la enfermedad en el primer día de SDRA, el desarrollo de FRA se asoció con un mayor nivel de lactato sérico y un menor recuento de plaquetas durante el transcurso de su estadía en la UCI. Es probable que los pacientes con FRA de inicio tardío tuvieran un curso hospitalario más complejo con un posterior deterioro hemodinámico adquirido durante el curso del SDRA. Los pacientes que desarrollaron FRA después del ingreso mostraron una menor probabilidad de recuperación renal al alta hospitalaria<sup>402</sup>.

La hipertensión, la enfermedad cardíaca, la diabetes mellitus y la malignidad se han asociado con la no recuperación renal en pacientes críticos<sup>236,401,403,404</sup>. En su cohorte de pacientes con SDRA, la neoplasia maligna activa se asoció con una mayor probabilidad de no recuperación renal. Este hallazgo tiene implicaciones significativas para la toma de decisiones clínicas en este grupo de pacientes extremadamente enfermos.

El shock séptico se asoció con el riesgo de no recuperación renal en este estudio. La literatura actual tiene informes contradictorios sobre el impacto de la sepsis en la no recuperación renal<sup>333,396,405,406</sup>. Sin embargo, la gravedad y la duración del FRA probablemente dependan de la duración de la inestabilidad hemodinámica, la reserva renal subyacente, el tratamiento temprano de la sepsis y el momento de la reanimación<sup>407</sup>. Estos hallazgos inconsistentes pueden deberse en parte a las diferentes definiciones de recuperación renal y variabilidad en el tratamiento de la sepsis (optimización hemodinámica y tipo de terapia con fluidos) entre los estudios. Dado que los pacientes con FRA que murieron antes del día 28 de SDRA se clasificaron en pacientes con shock séptico y sin recuperación renal con una mortalidad mayor de 28 días, registraron su análisis solo a los sobrevivientes. Entre los sobrevivientes, los pacientes con shock séptico no los asociaron significativamente con el riesgo de no recuperación renal.

El uso de volúmenes corrientes más bajos durante los primeros tres días de SDRA se asoció significativamente con la recuperación renal. Esta asociación nunca se ha informado en la literatura publicada. Pero en modelos experimentales

se ha postulado que el deterioro de la función renal en el SDRA podría ser el resultado de hemodinámica, neurohormonal y barotrauma debido al uso de volúmenes corrientes más altos<sup>383,408</sup>. Por lo tanto, el uso de volúmenes corrientes más bajos puede tener un efecto protector sobre la recuperación en estos pacientes. De manera similar a los datos presentados en el estudio PULMÓN SAFE<sup>239</sup>, casi el 35% de este estudio, pacientes tenía una presión meseta (Pplat) > 30 mm de H<sub>2</sub>O. Los médicos deben tener en cuenta el ajuste de la configuración del ventilador de manera más agresiva para mantener bajas presiones de inflado y asegurar que estos pacientes mantengan un Pplat menor a 30.

En estudios anteriores en pacientes críticos, el inicio de la TSR se asoció con la no recuperación renal en pacientes con SDRA<sup>380,394,409</sup>. El momento de la TSR no tuvo una asociación con la recuperación renal. No hay consenso sobre el impacto del momento de la TSR en la literatura actual<sup>410-412</sup>. La diferencia en los resultados podría deberse a una diferencia en las definiciones de recuperación utilizadas en estos estudios y al impacto de factores de confusión no medidos<sup>401,413-415</sup>.

Varios estudios han descrito factores asociados con la recuperación renal en pacientes críticos, pero valga destacar que, este es el primer estudio que explora esta cuestión en pacientes con SDRA.

Desarrollaron un modelo muy exhaustivo para tener en cuenta cualquier posible confusión de las comorbilidades subyacentes y las terapias específicas de la UCI. También utilizaron la definición de recuperación renal consensuada teniendo en cuenta la creatinina y la producción de orina.

Excluyeron a los pacientes que tenían ERC o FRA previa a SDRA porque los pacientes con ERC tienen una reserva de función renal reducida, por lo que afectaría la tasa de recuperación renal.

Este estudio tiene algunas limitaciones. Los pacientes transferidos tenían alguna información faltante en los primeros días de valores promedio de SDRA durante las primeras 72 h de su estancia en la UCI. También realizaron un método de imputación múltiple para abordar los datos faltantes. Schetz y col<sup>394</sup>. Entonces, para los pacientes que no tenían una creatinina basal, la estimaron mediante el cálculo posterior utilizando la ecuación MDRD.

### **2.3.8. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS: VENTILACIÓN NO INVASIVA EN LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA NO HIPERCÁPNICA HIPOXÉMICA AGUDA<sup>416</sup>**

El objetivo fue evaluar la efectividad de la ventilación no invasiva en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica no hipercápnica no relacionada con la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el edema pulmonar cardiogénico.

Incluyeron los ensayos controlados aleatorios que comparaban la aplicación de ventilación no invasiva con la oxigenoterapia estándar en adultos con insuficiencia respiratoria hipoxémica no hipercápnica aguda. Excluyeron los pacientes con exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y edema pulmonar cardiogénico. El resultado primario fue la tasa de intubación; La mortalidad en la UCI y la mortalidad hospitalaria fueron resultados secundarios.

Once estudios (1.480 pacientes) cumplieron los criterios de inclusión y se analizaron mediante un modelo de efectos aleatorios. En comparación con la oxigenoterapia estándar, el efecto combinado mostró que la ventilación no invasiva redujo significativamente la tasa de intubación con una relación de riesgo resumida de 0,59 (IC del 95%, 0,44 a 0,79;  $p = 0,0004$ ). Además, la mortalidad hospitalaria también se redujo significativamente (razón de riesgo, 0,46; IC 95%, 0,24-0,87;  $p = 0,02$ ). El metaanálisis de subgrupos mostró que la aplicación de ventilación de soporte positivo de dos niveles (presión positiva de las vías respiratorias de dos niveles) se asoció con una reducción en la mortalidad en la UCI ( $p = 0,007$ ). La ventilación no invasiva con casco podría reducir la mortalidad hospitalaria ( $p = 0,0004$ ), mientras que la ventilación no invasiva con máscara facial/nasal no pudo.

La ventilación no invasiva disminuyó las tasas de intubación endotraqueal y la mortalidad hospitalaria en la hipoxemia aguda por insuficiencia respiratoria no hipercápnica, excluyendo la exacerbación crónica de la enfermedad pulmonar obstructiva y los pacientes con edema pulmonar cardiogénico. No existe evidencia científica suficiente para recomendar la presión positiva de la vía aérea a dos niveles o el casco debido al número limitado de ensayos disponibles. Se necesitan

grandes ensayos aleatorios rigurosos para responder estas preguntas definitivamente.

La presente revisión sistemática y el metanálisis sugieren que la aplicación de VMNI se asoció con una tasa de intubación endotraqueal significativamente más baja (reducción relativa del 13,4%) y mortalidad hospitalaria (reducción relativa del 12,4%) en comparación con la oxigenoterapia estándar en pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda no relacionado con la exacerbación de EPOC o EAP. Además, los subanálisis sugirieron que la aplicación de BiPAP se asoció con una reducción en la mortalidad en la UCI. La VMNI con casco podría reducir la mortalidad hospitalaria, mientras que la VMNI con máscara facial/nasal no.

Cabrini et al<sup>417</sup> realizaron una revisión sistemática integral y un metanálisis de 78 ensayos clínicos, que informaron que la VMNI mejora la supervivencia en todos los entornos de atención aguda y también se usa ampliamente<sup>17,82</sup>. Sin embargo, gran parte de la evidencia actual para el uso de VMNI se sobreestimó al incluir una población heterogénea de pacientes con IRA que tenían exacerbación de EPOC o EAP<sup>416</sup>.

Hasta donde se sabe, esta es la primera revisión sistemática y metaanálisis para evaluar el efecto de la VMNI en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica no hipercápnica en ausencia de una exacerbación de la EPOC o la EPOC.

Se incluyeron once ensayos clínicos de alta calidad, y los resultados robustos recomendaron la aplicación de VMNI en pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica no hipercápnica aguda sin exacerbación de la EPOC o EAP.

El análisis de subgrupos de las interfaces de VMNI sugirió que la VMNI con casco podría reducir la tasa de intubación y la mortalidad hospitalaria, mientras que la VMNI con máscara facial/nasal no podría, lo que es consistente con gran parte de la evidencia actual<sup>195,418</sup>. Este efecto lo atribuyeron a un buen servicio, una mejor tolerancia y la aplicación universal de la ventilación del casco<sup>418</sup>. Sin embargo, precisan, debe tenerse en cuenta que solo tres estudios con tamaños de muestra pequeños (165 frente a 588 con máscara) habían investigado esta variable en este metanálisis. Por lo tanto, aún se necesitan ensayos clínicos aleatorizados más grandes para confirmar los resultados.

Los estudios han demostrado que la CPAP puede mejorar el intercambio de gases, disminuir la frecuencia respiratoria y cardíaca, reducir la necesidad de ventilación invasiva y reducir la mortalidad hospitalaria<sup>419,420</sup>. La modalidad BiPAP proporciona presión positiva en las vías respiratorias en dos niveles diferentes durante la inspiración y la espiración, y puede disminuir el trabajo inspiratorio de la respiración más de lo que puede CPAP sola<sup>287,421</sup>.

Tal como muestran en el análisis de subgrupos por modo de ventilación, los diferentes modos de ventilador no tienen diferencia en la reducción de la tasa de intubación. Sin embargo, BiPAP podría reducir la mortalidad en la UCI, mientras

que CPAP no. Del mismo modo, los ECA con BiPAP involucraron menos pacientes (221 frente a 532 que recibieron CPAP). Por lo tanto, las conclusiones con respecto a la efectividad relativa del modo BiPAP son limitadas. Afirman necesitar más estudios para responder esta pregunta definitivamente.

La relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  se considera una variable simple y útil. Por ejemplo, según la nueva definición de Berlín del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), los pacientes ahora se clasifican en tres categorías diferentes (leve, moderada o grave), según el  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  bajo presión positiva de las vías respiratorias<sup>185</sup>. A pesar de sus limitaciones, la relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  se usa para predecir el resultado y la respuesta al tratamiento en pacientes con SDRA<sup>422</sup>.

En consecuencia, establecieron el margen leve a moderado en 200 mm Hg sobre la base de la relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  promedio proporcionada por todos los ECA e hicieron un análisis de subgrupos<sup>423</sup>. Los resultados mostraron que la VMNI podría disminuir la tasa de intubación asociada con una menor mortalidad hospitalaria en el grupo de  $200 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$  (leve).

Otro hallazgo fue que la VMNI también podría disminuir la tasa de intubación en el grupo de  $100 \text{ mm Hg} \leq \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$  (moderado). Sin embargo, no se asoció con una menor mortalidad hospitalaria, que podría verse afectada por el número limitado de ECA. Señalaron que, dado que sus observaciones con respecto a la gravedad hipóxica están de acuerdo con el  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  promedio proporcionado, las conclusiones con respecto a la efectividad relativa de la VMNI

en subgrupos de pacientes serían engañosas. Sin embargo, declararon que, eran capaces de generar hipótesis que pueden ser probadas por futuros ensayos.

Las fortalezas de esta revisión sistemática y el metaanálisis incluyen la metodología de investigación integral, que hace improbable que se omitan importantes estudios científicos de VMNI para pacientes objetivo. La selección de artículos, la extracción de datos y la evaluación de los métodos de prueba se realizaron de forma independiente y por duplicado. Utilizaron el enfoque Cochrane de riesgo de sesgo para evaluar la calidad metodológica mejorando la generalización de sus hallazgos.

La debilidad potencial radica en el posible sesgo de que el cegamiento con VMNI en todos los ECA no era factible. Además, los estudios han sugerido que un fracaso de la VMNI podría provocar un exceso de mortalidad, posiblemente debido a una intubación tardía<sup>15,424</sup>; sin embargo, no analizaron los factores de riesgo de fallo de la VMNI.

### 2.3.9. MODELOS DE PREDICCIÓN Y DETECCIÓN DE LESIÓN RENAL AGUDA EN ADULTOS MAYORES HOSPITALIZADOS<sup>425</sup>

#### Recopilación de datos

Los pacientes mayores de 60 años con al menos un día de hospitalización en 2013 en cualquiera de los hospitales de Aurora Health Care<sup>426</sup> formaron su cohorte retrospectiva (n = 32,076). Todos estos hospitales utilizan el mismo registro de salud electrónico (EHR), siguen conjuntos de pedidos estandarizados y están ubicados en la región sureste del estado de Wisconsin. Consultaron el sistema EHR de Aurora Health Care para obtener datos estructurados correspondientes a la cohorte de pacientes. Los datos estructurados incluían información demográfica, fechas y horarios de admisión y alta, cirugías, comorbilidades, antecedentes familiares, medicamentos y valores de laboratorio. Cada pieza de estos datos estructurados también tenía una marca de tiempo correspondiente a cuando se grabó. Usando esta información y las marcas de tiempo en los datos estructurados, fue posible asociar adecuadamente los datos estructurados de los pacientes con su encuentro. Este estudio fue aprobado por la Junta de Revisión Institucional de Aurora Health Care.

#### Diseño del estudio

Consideraron dos tareas separadas: predecir si un paciente adquirirá FRA durante su estancia y detectar si un paciente ha adquirido FRA en algún momento durante su encuentro que de otro modo no se detectaría. Si bien la predicción de FRA es importante para permitir una mejor atención preventiva, la detección de

FRA no diagnosticada también es importante para habilitar un sistema de alerta que conduzca a medidas de tratamiento adecuadas.

Este estudio fue el primero en considerar dos tareas distintas de predicción y detección de FRA en adultos mayores hospitalizados. Construyeron modelos predictivos para ambas tareas utilizando diferentes métodos de aprendizaje automático entrenados en grandes datos de pacientes de estadías en el hospital. Todos los modelos funcionaron bien en ambas tareas, pero fueron mejores para detectar FRA que para predecir al mismo. A través del estudio de ablación, se descubrió que los valores de laboratorio eran los más importantes para detectar FRA, mientras que las comorbilidades eran más importantes para predecirlo. Entre los modelos, la regresión logística fue la mejor, según sus resultados. Este modelo encontró que ciertas comorbilidades y combinaciones de drogas son predictores particularmente buenos de FRA, a lo que también encuentran respaldo en la literatura.

El fracaso renal agudo (FRA) es un evento clínico común entre los pacientes hospitalizados, que afecta al menos al 5% de los pacientes ingresados en hospitales y más del 25% de los pacientes en la unidad de cuidados intensivos. Los resultados de FRA en morbilidad y mortalidad significativas (tan altas como 40-70%), e incluso después de la resolución, pueden conducir a insuficiencia renal severa que progresa a dependencia de diálisis, resultando en estancias prolongadas en el hospital y costos de salud asociados<sup>22,427</sup>. El FRA ocurre en el transcurso de unas pocas horas o días y es potencialmente reversible si se detecta y maneja temprano en el curso de la afección.

En las últimas décadas, las tasas de FRA en adultos mayores han aumentado constantemente debido a múltiples factores contribuyentes, como tratamientos quirúrgicos y médicos agresivos; un número creciente de enfermedades crónicas; mayor uso de medicamentos nefrotóxicos y agentes de imagen; y exposiciones más largas a enfermedades crónicas y nefrotoxinas<sup>21,185</sup>. Las personas mayores que desarrollan FRA también tienen tasas más altas de mortalidad a corto y largo plazo; enfermedad renal crónica posterior (ERC), incluida la enfermedad renal en etapa terminal; estadías prolongadas en el hospital; transiciones a centros de cuidados subagudos; morbilidad relacionada con FRA; disminución funcional y costos de atención médica relacionados.

La etiología y fisiopatología heterogéneas del FRA complica su diagnóstico y manejo médico. Debido a esto, se formó un consorcio nacional para desarrollar directrices basadas en el consenso (criterios RIFLE) para el diagnóstico de FRA<sup>428</sup>, seguido de un mayor refinamiento con los criterios AKIN<sup>429</sup>. Sin embargo, la dependencia de un aumento en la creatinina sérica sola, como el estándar de oro para el diagnóstico es problemática en los adultos mayores debido a las disminuciones relacionadas con la edad en las tasas de filtración glomerular, que pueden afectar la creatinina sérica basal, y porque la creatinina sérica está influenciada por la masa muscular, nutricional estado y distribución del volumen. Aunque la disminución de la producción de orina se asocia con el curso temprano del FRA, este valor con frecuencia no se controla y se pierde hasta que se establece el FRA.

### Modelos de predicción de FRA

Construyeron utilizando métodos de aprendizaje automático para predecir a las 24 horas del ingreso si un paciente desarrollará FRA más tarde durante la estadía en el hospital. Ejemplos positivos fueron aquellos en los que se adquirió FRA después de las 24 horas (1,782) y ejemplos negativos fueron los hallados durante los cuales nunca se adquirió FRA (23,263). No hubo pacientes recogidos de menos de 24 horas en sus datos. Los hallados durante los cuales se adquirió FRA dentro de las 24 horas posteriores a la admisión no se usaron como ejemplos porque el modelo está siendo entrenado para predecir FRA a las 24 horas de la admisión.

Los modelos utilizaron la información demográfica, las comorbilidades, los antecedentes familiares, los medicamentos y los valores de laboratorio extraídos como variables predictivas. Para cada una de estas variables, solo utilizaron el último valor registrado antes de las 24 horas después de la admisión para cada ejemplo. Si no existía dicho valor para una estadía en el hospital, entonces su valor lo tomaron como "desconocido". La creatinina sérica no se usó como una variable predictiva, ya que se usó para determinar ejemplos positivos y negativos "estándar de oro". Las variables de comorbilidad y medicación tomaron valores de "sí" o "no". Si un paciente tenía una condición comórbida o se le recetó un medicamento en cualquier momento en el pasado, entonces su valor se consideró "sí" porque el paciente sería susceptible a FRA. El parámetro de historia familiar era "sí" solo si mencionaba un riñón o una enfermedad relacionada con el riñón. Para cada variable de valor de laboratorio, solo se utilizó el último valor registrado

dentro de las 24 horas posteriores al ingreso. A diferencia de los medicamentos o las comorbilidades, no utilizaron un valor de laboratorio previo al encuentro.

### **Detectando FRA**

Para la detección de FRA, los ejemplos positivos fueron encuentros durante los cuales se adquirió FRA (2,258) y los ejemplos negativos fueron aquellos en los que nunca se adquirió FRA (23,263). A diferencia de la predicción de FRA que tenía un tiempo de predicción fijo a las 24 horas desde la admisión, esta tarea no tenía un tiempo de detección fijo ya que el FRA se podía adquirir en cualquier momento durante el encuentro y el modelo necesita detectar cada vez que sucede. Sin embargo, los ejemplos positivos y negativos requieren marcas de tiempo para representar el escenario clínico temporal para aplicar el modelo. Los ejemplos positivos utilizaron el momento en que se adquirió el FRA (según lo determinado por la marca de tiempo de la segunda medición de creatinina sérica que cumplía con los criterios de AKIN) como su marca de tiempo: es cuando se espera que el modelo detecte FRA. Para ejemplos negativos, cualquier momento durante el encuentro podría usarse como marcas de tiempo porque en ninguno de estos momentos el FRA no estaba presente. Para limitar una marca de tiempo por ejemplo negativo, eligieron usar la marca de tiempo de la última medición de creatinina en suero tomada durante el encuentro porque significa que el paciente todavía era propenso a desarrollar FRA. Evitaron usar cualquier marca de tiempo fija, por ejemplo, el tiempo de alta, para ejemplos negativos porque en lugar de aprender a detectar FRA, el modelo puede simplemente aprender a distinguir entre pacientes a punto de ser dados de alta y pacientes que continuarán su estancia.

### **Metodología experimental**

Utilizaron cuatro métodos diferentes de aprendizaje automático: Regresión logística<sup>430</sup>, Máquinas de vectores de soporte (SVM)<sup>431</sup>, Árboles de decisión<sup>432</sup>, Naïve Bayes<sup>433</sup>, así como un conjunto<sup>434</sup> de todos estos métodos.

Sus modelos utilizan el software Weka disponible de forma gratuita y pública<sup>435</sup>. Eligieron estos cuatro métodos porque son bien conocidos y representan diferentes tipos de métodos de aprendizaje automático. La regresión logística y las SVM son métodos estadísticos, el árbol de decisión es un método basado en reglas y Bayes ingenuo es un método basado en la probabilidad. Los modelos de árbol de decisión son interpretables por humanos; Los modelos de regresión logística son informativos ya que muestran la relación entre las variables predictoras y la variable dependiente en términos de odds ratios; pero las SVM y los modelos ingenuos de Bayes no son muy interpretables por los humanos. Sin embargo, las SVM han demostrado teórica y experimentalmente que funcionan bien incluso en tareas de predicción que involucran miles de variables; y Bayes ingenuo, a pesar de su supuesto ingenuo, se desempeña de manera competitiva en muchas tareas del mundo real y también es extremadamente rápido para entrenar y probar.

### **Detección de FRA vs. Predicción de FRA**

Cada método de modelado utilizado para predecir y detectar FRA funcionó bastante bien, aunque la regresión logística fue la mejor. La elección entre desarrollar una predicción de FRA o un modelo de detección de FRA depende en última instancia de si el modelo se utilizará en herramientas de apoyo a la

decisión clínica para la prevención de FRA o para el tratamiento de la enfermedad en el entorno hospitalario.

Han utilizado algunos algoritmos informáticos y modelos predictivos para el riesgo de FRA en las complicaciones postoperatorias y las UCI<sup>426,428,436-439</sup>, pero un vínculo claro de factores de riesgo para FRA no es evidente en la literatura actual, según afirman.

Recientemente, el estudio ASSESS AKI examinó cómo el FRA puede predecir el riesgo de desarrollar ERC, eventos cardiovasculares y muerte, pero la predicción de riesgo de FRA en sí no se abordó<sup>440</sup>.

Otros estudios han desarrollado modelos de estratificación de riesgo para FRA utilizando datos estructurados de EHR<sup>430,441</sup>. Sin embargo, no especificaron el punto de tiempo en el que se predice el FRA. Esta es una distinción importante de este estudio porque puede tener un impacto en la atención al paciente y el manejo de la enfermedad. Después de que un paciente ingresa en el hospital, cuanto antes se prediga el FRA, mayor es la oportunidad de prevenir el FRA establecido, su morbilidad y costo asociados. Sin embargo, las variables utilizadas para predecir el FRA serán mejor indicativas del mismo si sus valores se registran más cerca del momento en que realmente se adquiere el FRA. Por otro lado, si la predicción se hace demasiado tarde, un paciente ya puede adquirir FRA antes del tiempo de predicción, por lo que la predicción no tiene sentido. Por lo tanto, afirman acertadamente que, existe una compensación entre la pronta predicción de FRA y la precisión de la predicción de FRA.

### 2.3.10. PREDICTORES DE MORTALIDAD DESPUÉS DE HOSPITALIZACIÓN POR EXACERBACION SEVERA DE EPOC<sup>442</sup>

En el presente estudio, el objetivo fue identificar predictores de mortalidad por hasta dos años después de un ingreso a AECOPD que requirió ventilación no invasiva (VMNI).

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un problema de salud global que resulta en una morbilidad significativa. La exacerbación aguda de la EPOC (AECOPD) es una complicación grave asociada con un aumento de la mortalidad a corto y largo plazo. La identificación de predictores de mortalidad a largo plazo después de una AECOPD grave puede mejorar el manejo y el resultado a largo plazo de esta enfermedad.

#### **Materiales y métodos**

Este estudio de cohorte prospectivo de dos años en un centro médico académico entre 2016 y 2018. Incluyeron pacientes con AECOPD grave que requirieron ventilación no invasiva (VMNI). Se registraron las características basales en el momento de la inclusión, comorbilidades (disfunción renal, enfermedad cardíaca izquierda, diabetes), número de episodios previos de AECOPD e indicación de oxigenoterapia a largo plazo (LTOT) o ventilación no invasiva (LTNIV). Los pacientes fueron monitoreados durante un período de dos

años después del ingreso inicial. Los resultados fueron la mortalidad a seis meses, un año y dos años, independientemente de la causa.

### **Resultados**

51 pacientes (31 hombres, edad media 68,1) fueron incluidos en el estudio. Las tasas de mortalidad a los seis meses, un año y dos años fueron del 20, 26 y 36%, respectivamente. Los pacientes que recibieron LTOT y LTNIV al alta tuvieron una mortalidad menor a los dos años en comparación con los pacientes sin indicación de LTOT y LTNIV al alta. La ausencia de LTOT aumentó la mortalidad a los seis meses (OR .2, IC 95%, .04 a .90) y la mortalidad a un año ( $p < 0.05$ ). El FEV1 y el IMC también se correlacionaron con la mortalidad a largo plazo en el análisis univariado,  $p < 0.05$ .

La edad, el número de episodios anteriores de AECOPD o la presencia de comorbilidades no influyeron en la mortalidad a largo plazo.

### **Conclusión**

Después de un episodio de AECOPD grave, el LTOT se asocia con una mortalidad a largo plazo más baja en comparación con los pacientes sin hipoxemia grave al alta. Una disminución de la función pulmonar y el índice de masa corporal aumentan la mortalidad a largo plazo.

Cada año, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la principal causa de muerte de más de tres millones de personas y también produce una morbilidad significativa<sup>443</sup>. La exacerbación aguda de la EPOC (AECOPD) es una complicación frecuente que consiste en un agravamiento importante de la disnea, la tos o la producción de esputo de los pacientes, sibilancias y opresión en el pecho, que pueden requerir hospitalización o al menos justificar un cambio en la medicación<sup>443</sup>.

Las exacerbaciones leves a moderadas se pueden manejar fuera del hospital. La AECOPD grave con insuficiencia respiratoria hipercápnica es una afección potencialmente mortal que requiere ventilación mecánica invasiva o, con mayor frecuencia, no invasiva en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o una unidad de cuidados respiratorios intermedios (RICU)<sup>12</sup>. La hospitalización por AECOPD se asocia con un mal pronóstico y un mayor riesgo de muerte.

A pesar de los avances técnicos en el campo de la ventilación mecánica y el manejo de medicamentos, la AECOPD grave todavía se asocia con una mayor mortalidad hospitalaria y a corto y largo plazo después del alta<sup>444,445</sup>.

Las tasas de mortalidad hospitalaria informadas varían entre el 2,5% y el 30%, probablemente debido a las diferentes características de los pacientes en los diferentes tipos de estudio<sup>446,447</sup>. Por las razones mencionadas, los factores que predicen un mal resultado son una información importante para el médico, lo que le permite decidir sobre el lugar adecuado de atención, lo que le da tiempo para

ajustar el tratamiento de acuerdo con la probabilidad de complicaciones, para decidir mejor el tiempo de alta y la frecuencia del seguimiento y también para informar al paciente sobre el curso natural de la enfermedad<sup>12</sup>.

En esta cohorte de pacientes, encontraron una tasa de mortalidad del 20% a los seis meses, del 26% al año y del 36% a los dos años. Si bien estas cifras confirman el conocido aumento del riesgo de muerte después de la hospitalización por AECOPD grave con VMNI, las tasas de mortalidad en este estudio son similares, pero en el extremo inferior de las reportadas en estudios más grandes con tasas que van del 24% a los seis meses hasta 49% a los dos años<sup>448-450</sup>. Informa una mayor incidencia de muerte (35% después de un año) en pacientes que ingresaron para AECOPD y requirieron ingreso en UCI por insuficiencia respiratoria grave<sup>451</sup>.

Todos los pacientes en esta cohorte de estudio tenían insuficiencia respiratoria severa, que manejaron usando VMNI en su UCI y tuvo una mortalidad más baja al año de lo que se informó anteriormente.

Encontraron una mortalidad más baja hasta dos años después de un episodio de AECOPD grave en pacientes con indicación de LTOT (p. Ej., SpO<sub>2</sub> <88% o pO<sub>2</sub> <55 mm Hg en reposo) en comparación con pacientes sin dicha indicación. Esta diferencia es más evidente en los primeros seis meses, pero se conserva hasta dos años.

Los estudios actuales indican que LTOT mejora la supervivencia en pacientes estables con hipoxemia en reposo grave, pero no moderada, secundaria a EPOC<sup>452</sup>; sin embargo, todos estos estudios se realizaron en pacientes estables. Además, se ha informado que el inicio de LTOT o en curso después de un episodio de AECOPD se asocia con una mayor mortalidad a corto plazo (90 días) y mortalidad a largo plazo, probablemente porque la hipoxemia severa en reposo es asociada con formas más severas de EPOC.

Los resultados de este Estudio son algo diferentes y creen que esto podría deberse a varias causas potenciales: 1) ausencia de recomendación de LTOT en algunos pacientes con tal indicación; 2) posible beneficio de supervivencia de la oxigenoterapia inmediatamente después de una AECOPD grave incluso en hipoxemia menos grave; y 3) factores / comorbilidades asociadas que pueden influir en la supervivencia.

Tuvieron un protocolo para prescribir LTOT al alta de acuerdo con las recomendaciones internacionales y nacionales, y no creyeron que fuera posible una indicación de LTOT omitida. Sin embargo, podría ser posible que algunos factores que mejoran la oxigenación (esteroides orales, broncodilatación intensiva) se detengan después del alta, lo que podría provocar una disminución de la oxigenación a niveles que requieren LTOT.

Una visita de seguimiento anterior (2-4 semanas) podría identificar este subgrupo de pacientes y establecer rápidamente la indicación de LTOT después

del alta. Hasta donde saben, el segundo problema no tiene evidencia hasta ahora, pero si se nota en varios estudios publicados, podría justificar una investigación prospectiva de LTOT a corto plazo en todos los pacientes dados de alta después de un AECOPD grave con VMNI, con una reevaluación de la indicación tres a seis meses después.

Finalmente, factores adicionales o comorbilidades pueden ser la causa de una mortalidad excesiva en pacientes sin indicación de LTOT al alta.

Encontraron influencia de las comorbilidades clásicas (diabetes, insuficiencia renal, disfunción del corazón izquierdo), y se tuvo en cuenta para la indicación de LTOT. Las comorbilidades asociadas más sutiles, como la enfermedad coronaria subclínica, podrían ser responsables de este hallazgo.

Aunque LTNIV no se asoció con un cambio en la mortalidad a largo plazo en todo el grupo, en el subgrupo de pacientes con LTOT hubo una clara tendencia de que la adición de LTNIV se asoció con una mejor supervivencia. Se ha demostrado que la ventilación no invasiva a largo plazo no solo mejora la supervivencia en pacientes con EPOC hipercápnica estable<sup>453</sup> sino que también, y en asociación con LTOT, reduce la mortalidad a un año en comparación con LTOT sola<sup>454</sup>.

Según sus resultados, creen que la adición de LTNIV en pacientes con indicación de LTOT podría tener un beneficio de supervivencia incluso en aquellos

sin indicación actual de LTNIV, y podría justificarse una investigación prospectiva de esta indicación extendida.

Aunque la obesidad se asocia con una mayor mortalidad por todas las causas en la población general<sup>455</sup>, los pacientes con sobrepeso y obesidad con EPOC tienen un menor riesgo de muerte. Mientras tanto, los pacientes con bajo peso con EPOC (IMC <21.75 kg / m<sup>2</sup>) se asocia con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas<sup>456</sup>. Nuestros resultados están en línea con estos datos, el IMC está inversamente relacionado con la mortalidad a uno o dos años. En un estudio, el riesgo más bajo de muerte fue cuando con un IMC de 30 kg / m<sup>2</sup><sup>456</sup>.

Además, encontraron que un IMC inferior a 20 está asociado con tasas de mortalidad más altas en pacientes con AECOPD ingresados en la UCI para ventilación mecánica<sup>278</sup>. En esta cohorte, el IMC medio fue aproximadamente el mismo (29.3), lo que puede explicar las tasas de mortalidad más bajas.

Encontraron que el FEV1 medido durante o después de un episodio de AECOPD grave se correlaciona negativamente con la mortalidad a los dos años. Los datos actuales publicados indican que un FEV1 bajo o una disminución rápida de la función pulmonar se correlaciona con una mayor mortalidad a corto y largo plazo<sup>457,458</sup>.

No encontraron ninguna relación entre la mortalidad a largo plazo y la edad o los ingresos hospitalarios previos por AECOPD, aunque esta relación se ha descrito en la literatura<sup>459,460</sup>.

Aunque se ha informado que la presencia de diabetes, enfermedad renal y enfermedad cardiovascular se asocia con un mayor riesgo de muerte en pacientes con EPOC<sup>461,462</sup>, tal correlación no fue encontrada por nosotros, posiblemente debido al bajo número de pacientes inscritos.

Este estudio tiene limitaciones como que, la cohorte final del estudio fue pequeña y, por lo tanto, la validez externa de estos resultados fue probablemente baja. En segundo lugar, no utilizaron un índice de gravedad para las comorbilidades, por lo que su impacto en los resultados no se pudo evaluar por completo.

#### **2.3.11. FACTORES ASOCIADOS CON LA MORTALIDAD HOSPITALARIA EN PACIENTES CRITICOS CON EXACERBACIÓN DE LA EPOC<sup>4</sup>**

La EPOC es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Los pacientes con EPOC a menudo requieren ingreso en unidades de cuidados intensivos (UCI) durante una exacerbación aguda.

### **Objetivo**

Este estudio tuvo como objetivo identificar los factores asociados independientemente con la mortalidad hospitalaria en pacientes que requieren ingreso en la UCI por exacerbación aguda de la EPOC.

### **Métodos**

Los pacientes ingresados en la UCI del Hospital Frankston entre enero de 2005 y junio de 2016 con un diagnóstico de ingreso de EPOC fueron identificados retrospectivamente de las bases de datos de la UCI. Las comorbilidades de los pacientes, los resultados de gases en sangre arterial y las intervenciones hospitalarias se recuperaron de sus registros médicos. Los resultados analizados incluyeron la estancia hospitalaria y en la UCI (LOS) y la mortalidad.

### **Resultados**

Incluyeron un total de 305 pacientes. La edad media fue de 67,4 años. Un total de 77% de los pacientes requirieron ventilación no invasiva; y el 38,7% requirió ventilación mecánica invasiva (VMI) durante una mediana de 127,2 horas (DE = 179,5). La UCI media fue de 4,5 días (DE = 5,96), y el hospital de LOS fue de 11,6 días (DE = 13). La mortalidad hospitalaria fue del 18,7%. El análisis multivariado reveló que la edad del paciente (odds ratio [OR] = 1,06; IC del 95%: 1,031–1,096), UCI LOS (OR = 1,26; IC del 95%: 1,017–1,571), fisiología aguda y puntuación de evaluación de salud crónica-II (OR = 1,07; IC del 95%: 1,012–1,123), y

requerimiento de que la VMI (OR = 4,09; IC del 95%: 1,791-9,324) se asocie significativamente con la mortalidad hospitalaria.

### **Conclusión**

La mortalidad por EPOC sigue siendo alta, y las exacerbaciones de la EPOC son una causa importante de hospitalización y admisión en la UCI. En el presente estudio, la edad del paciente, el puntaje APACHE-II, la UCI LOS y el requerimiento de VMI fueron factores independientes asociados con la mortalidad hospitalaria para pacientes ingresados en la UCI por exacerbaciones agudas de EPOC. Se necesita más investigación para dilucidar la relación entre los valores basales de espirometría y los resultados del paciente a largo y corto plazo. Además, el seguimiento a largo plazo de los resultados y la calidad de vida después del alta de la UCI sería beneficioso.

Este estudio investigó los resultados de los pacientes ingresados en una UCI australiana después de exacerbaciones agudas de EPOC durante un período de 10 años y medio. La mortalidad hospitalaria durante el período de estudio fue del 18,7% y la mortalidad en la UCI fue del 11,5%. Encontraron que la edad, el requerimiento de ventilación mecánica, la UCI y la LOS hospitalaria, y las puntuaciones APACHE-II eran predictores significativos de mortalidad hospitalaria.

La mortalidad hospitalaria y de la UCI en este estudio se compara favorablemente con los otros estudios que informan la mortalidad hospitalaria y de la UCI para este grupo de pacientes. Las tasas de mortalidad registradas en este estudio están en el extremo inferior de los rangos citados de estudios

anteriores, con una mortalidad en la UCI reportada entre 6% y 29%<sup>278,463-468</sup> y mortalidad hospitalaria que varía de 11% a 48 %. Es probable que esto esté relacionado con mejores estándares de atención aguda de pacientes con EPOC en pacientes recientes en los últimos años, así como con un mejor manejo de enfermedades crónicas coexistentes.

Los factores identificados como asociados independientemente con la mortalidad hospitalaria en este estudio fueron consistentes con los de otros estudios, incluidos los puntajes APACHE-II / III y la edad<sup>4,278,448,466,469,470</sup>.

El requisito de VMI se asoció independientemente con la mortalidad en este estudio. Este hallazgo es consistente con Ongel et al<sup>278</sup>, sin embargo, otros seis estudios no lograron encontrar ninguna asociación entre el VMI y la mortalidad hospitalaria<sup>296,458,459,462,463,471</sup>.

El mecanismo exacto de esta asociación sigue sin estar claro; sin embargo, es probable que esté relacionado con la gravedad de la enfermedad, y es probable que los pacientes que requieren VMI estén peor que aquellos que no requieren esta intervención. Senneff et al encontraron que, al controlar la gravedad de la enfermedad, la VMI no tuvo un impacto significativo en la mortalidad a corto o largo plazo<sup>467</sup>.

También descubrieron que la UCI y la LOS hospitalaria son factores de mortalidad significativos. Pocos estudios han examinado la relación entre LOS y la mortalidad hospitalaria. Hill et al informaron que los pacientes que sobrevivieron a su ingreso hospitalario tuvieron períodos de hospitalización significativamente más largos que aquellos que no sobrevivieron<sup>466</sup>, mientras que Ai Ping et al informaron que una mayor duración de la hospitalización se asoció con un mayor riesgo de mortalidad<sup>463</sup>. Es probable que esto se asocie con las prácticas de fin de vida, que varían significativamente entre las UCI.

Está bien documentado que un FEV<sub>1</sub> más alto en la espirometría se asocia positivamente con la supervivencia a más largo plazo de los pacientes con EPOC<sup>472-475</sup>. Sin embargo, de acuerdo con estudios previos<sup>457,459,468</sup>, valores de espirometría, incluido el FEV<sub>1</sub>, no fueron factores independientes significativos de mortalidad hospitalaria y en la UCI en el presente estudio. VEF<sub>1</sub> más bajo sugiere una mayor gravedad de la EPOC y, por lo tanto, en teoría debería estar asociada con peores resultados para los pacientes ingresados en la UCI con una exacerbación de la EPOC. Desafortunadamente, solo un tercio de la muestra tenía resultados de espirometría disponibles para el análisis en el presente estudio, y esto puede haber influido en sus hallazgos. Del mismo modo, estudios previos que investigaron esta asociación comparten limitaciones similares, con Raurich et al registrando el FEV<sub>1</sub> y la relación espiratoria forzada para 70 pacientes de 101<sup>471</sup>; Breen et al registraron solo 60 pruebas de función pulmonar de 74<sup>465</sup>; y Ai Ping et al solo 57<sup>463</sup>.

El tiempo entre los resultados de la espirometría basal y el ingreso hospitalario por exacerbación aguda varió dentro de su muestra, y esto puede haber afectado la validez de sus hallazgos. Algunos pacientes se sometieron a espirometría muchos meses antes del ingreso, mientras que otros recibieron una lectura de referencia solo semanas antes del ingreso al hospital. Esta limitación se comparte con estudios previos que investigan esta asociación<sup>457,459,468</sup>. Un intervalo de tiempo más uniforme entre la espirometría basal y el ingreso hospitalario puede dilucidar mejor la relación entre el VEF<sub>1</sub> y mortalidad en el entorno de la UCI; sin embargo, lograr esto no es práctico. De hecho, se requiere más investigación sobre el papel de la espirometría que predice el resultado del ingreso en la UCI para las exacerbaciones agudas de la EPOC, dado su uso cada vez mayor como determinante de la gravedad de la EPOC en la práctica actual. Dado que muchas admisiones en la UCI se producen en el contexto de una exacerbación aguda de la EPOC, también puede ser importante considerar la función pulmonar de los pacientes durante esta enfermedad aguda en relación con su línea de base estable.

El análisis univariado indicó PaCO<sub>2</sub>, recuento de glóbulos blancos, concentración de urea en sangre significativamente más alta y presión arterial más baja en pacientes que murieron en comparación con los sobrevivientes. Estos hallazgos pueden interpretarse como una exacerbación más severa de la EPOC; sin embargo, estas variables no se asociaron significativamente con la mortalidad hospitalaria en el análisis multivariado. Breen et al<sup>465</sup> Han demostrado previamente que un nivel más alto de PaCO<sub>2</sub> era un predictor independiente de mortalidad hospitalaria en pacientes de UCI con EPOC; sin embargo, ningún otro estudio ha replicado este hallazgo. Estudios anteriores han sugerido que la gravedad de la disfunción del sistema de órganos no respiratorios durante el

ingreso hospitalario puede tener mayor importancia para predecir la UCI a corto plazo y los resultados hospitalarios, mientras que los signos de disfunción respiratoria (incluida la hipercapnia) pueden tener una mayor importancia pronostica a largo plazo.



## **III – JUSTIFICACIÓN**



### III - JUSTIFICACION

El tratamiento de la IRA con la VMNI ha sido estudiado desde diferentes enfoques y en todos ellos existen factores pronósticos con impacto sobre la mortalidad.

La frecuencia respiratoria, la escala de Glasgow, el pH y las escalas de gravedad, como el APACHE o el SOFA, son los factores pronósticos clásicos de la VMNI. Sin embargo, en los estudios actuales se incluye el FRA, únicamente dentro de las propias escalas de gravedad.

El FRA es común en pacientes críticos y sigue asociado con malos resultados<sup>22,476</sup>. Se han identificado múltiples factores de riesgo para su desarrollo como la presencia de SDRA, shock, comorbilidades como diabetes mellitus (DM), inmunosupresión, enfermedad hepática crónica, enfermedad cardíaca crónica y neoplasias hematológicas<sup>29</sup>. Aunque los principales descritos son la hipovolemia, exposición a fármacos nefrotóxicos, sepsis y comorbilidades<sup>477-481</sup>.

Varios estudios de investigación han sugerido que la ventilación mecánica puede tener efectos adversos significativos en la función renal<sup>330</sup>. En los pacientes con IRA que precisan VMI, las presiones intratorácicas elevadas como consecuencia de la interacción del ventilador con los pulmones pueden reducir el gasto cardíaco, lo que resulta en una perfusión renal inadecuada; las

anormalidades subsiguientes del intercambio de gases que resultan en hipoxemia, hipercapnia y acidosis sistémica podrían influir en la resistencia vascular renal alterando las presiones de perfusión renal, resultando en FRA<sup>315,383</sup>. Del mismo modo, la lesión pulmonar inducida por el ventilador (VILI) propaga el fallo multiorgánico debido a una liberación continua de citocinas inflamatorias<sup>482</sup>, y VILI, en sí misma, afecta aún más la función renal a través del compromiso hemodinámico y las alteraciones neurohormonales<sup>483,484</sup>. Sobre la base de estos mecanismos, se han postulado factores que aumentan la transmisión de la presión intratorácica a la vasculatura, los ajustes del ventilador no protector o las presiones más altas del ventilador como factores de riesgo de compromiso renal<sup>313,485</sup>.

Un creciente cuerpo de evidencia apunta a interacciones perjudiciales entre disfunciones renales y pulmonares<sup>309</sup>. Los estudios experimentales sugieren que el FRA puede aumentar el riesgo de lesión pulmonar, principalmente a través de la activación de las vías proinflamatorias y proapoptóticas por isquemia o reperfusión<sup>486-489</sup>. Varias líneas de evidencia sugieren que la ventilación mecánica y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) pueden tener efectos adversos sobre la función renal a través de tres mecanismos principales. En primer lugar, la ventilación de presión positiva puede reducir el gasto cardíaco y aumentar la presión venosa central, disminuyendo de este modo el flujo sanguíneo renal, el aclaramiento de agua libre, o la tasa de filtración glomerular<sup>311,490,491</sup>. Además, los cambios en la sangre arterial O<sub>2</sub> o CO<sub>2</sub> pueden influir en la resistencia vascular renal, la perfusión renal o la diuresis<sup>314-317</sup>. Los datos emergentes sugieren que la lesión pulmonar inducida por el ventilador no

sólo puede afectar a los pulmones, pero también puede conducir a una mayor inflamación sistémica a través de la liberación de citoquinas inflamatorias<sup>243,321-323</sup>.

Aun cuando se describen diferentes teorías sobre la bidireccionalidad del fallo respiratorio con el renal y de la utilización de la VMI con el FRA<sup>309,312,383,408,492</sup>, en el caso de la VMNI existe escasa evidencia que sustente su asociación. Además, no existe bibliografía que haya estudiado si el FRA se presenta como factor independiente de mortalidad en los pacientes sometidos a VMNI<sup>30</sup>. Es por ello por lo que en esta memoria se estudiara el impacto que presentan los pacientes que precisando VMNI por IRA, desarrollen FRA durante su estancia en UCI.

## **IV - OBJETIVOS**



## IV - OBJETIVOS

### 4.1. OBJETIVO PRINCIPAL

- Determinar la relación entre mortalidad a los 90 días y el fracaso renal agudo de los pacientes sometidos a ventilación mecánica no invasiva.

### 4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir las diferencias entre las características principales de los grupos con fracaso renal agudo y sin fracaso renal agudo: Comorbilidades, índices de gravedad y parámetros analíticos.

- Determinar si existen diferencias para la estancia hospitalaria y estancia en UCI en los grupos con fracaso renal agudo y sin fracaso renal agudo.

- Estudiar la posible relación entre el fracaso renal agudo y la duración de la ventilación mecánica no invasiva.

- Determinar la prevalencia de FRA y la mortalidad de estos pacientes según su diagnóstico final y la posible relación entre estos tres factores.

### 4.3. HIPOTESIS

Tras la revisión de la bibliografía actual nos planteamos las siguientes hipótesis en relación con los objetivos establecidos:

H1. La presencia de fracaso renal agudo (FRA) en pacientes sometidos a VMNI disminuye la supervivencia a los 90 días.

H2. El FRA aumenta la estancia hospitalaria, en la UCI y el tiempo de ventilación.

H3. La presencia de FRA aumenta la mortalidad de los pacientes sometidos a VMNI independientemente del diagnóstico principal.

H4. La frecuencia respiratoria, la escala de Glasgow, el pH y las escalas de gravedad, como el APACHE o el SOFA, son factores pronósticos de la VMNI.

H5. Los pacientes con NAC y FRA presentan mayor mortalidad que aquellos con FRA y EAP o IRA Hipercapnica.

## **V - MATERIAL Y MÉTODO**



## V - MATERIAL Y MÉTODO

### 5.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

De carácter mixto (cualitativa y cuantitativa).

Cualitativa, porque se realizó una revisión narrativa, donde se describió la literatura sobre el tema objeto de estudio, sin generar cifras de resumen agrupadas como exige el metaanálisis. Se brindó una visión teórica general integral del tema objeto de investigación. Sin informar sobre cómo se llevó a cabo la búsqueda de literatura o cómo se decidió qué estudios fueron relevantes para incluir. Por no estar clasificada como revisión sistemática.

Cuantitativa, porque se utilizaron métodos estadísticos para contar y medir los resultados del estudio. Resultados objetivos y predeterminados. Para los cálculos estadísticos se empleó el programa IBM SPSS Statistics v-25

### 5.2. DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio observacional de naturaleza prospectivo

La investigación, se encuentra en un diseño de investigación, en primer lugar, de carácter observacional, no experimental, por lo que se observó el fenómeno objeto de investigación sin condiciones experimentales o controladas. Como en cualquier otro estudio observacional, no se realizó ninguna actuación terapéutica sobre los pacientes. Y se realizó de manera prospectivo mediante la recopilación de datos clínicos y analíticos.

### 5.3. CONTEXTO

El estudio se realizó en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia que atiende a una población de 202 000 personas y con una capacidad de 12 camas. El estudio se inició el 1 de enero del 2013 y finalizó el 31 de diciembre del 2017.

### 5.4. MUESTRA Y FIABILIDAD

La investigación calculó el tamaño muestral para un 95% de confianza y con poder estadístico del 80%. Estimando una mortalidad del 3% en los pacientes sin fracaso renal agudo y de un 9% con fracaso renal agudo. Ajustado a pérdidas estimadas del 10% se obtuvo una "n" de 214 pacientes.

### 5.5. PARTICIPANTES

Con criterios de inclusión dinámica y consecutiva de los pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Los criterios de inclusión fueron:

- Mayores de 18 años
- Durante el ingreso fueron diagnosticados de IRA

- Precisaron VMNI por IRA de cualquier causa con fallo respiratorio agudo definido por  $PaO_2/FiO_2 < 300$ .

Fueron excluidos aquellos pacientes con antecedentes de terapia renal sustitutiva y los que precisaron intubación orotraqueal con ventilación mecánica invasiva por fracaso precoz de la VMNI (menos 2 horas desde el inicio de la VMNI).

## 5.6. VARIABLES

El objetivo principal del estudio fue determinar la mortalidad a los 90 días del inicio de la VMNI en los pacientes que desarrollaron FRA. Se definió el FRA como el incremento de creatinina sérica mayor de al menos 0.3 mg/dl a las 48 horas con respecto al valor obtenido al ingreso, tomando de referencia la escala AKIN.

Se establecieron 4 grupos de diagnósticos finales: agudización de la EPOC, edema agudo de pulmón (EAP), pacientes con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad exceptuando aquellos con neumonía y EPOC, que se incluyeron en el primer grupo, y otros diagnósticos no clasificables en los anteriores. Estos diagnósticos fueron establecidos a criterio del médico intensivista responsable del paciente.

Para poder diferenciar la IRA hipoxémica de hipercápnic, esta última fue definida en caso de cumplir los siguientes tres criterios:  $pH < 7.35$ , una  $pCO_2 > 45$  mmHg y un gradiente alveolo-arterial menor de 25 mmHg.

El conjunto de variables fueron las siguientes:

- Variables de fracaso renal:
  - Creatinina al ingreso en la UCI.
  - Creatinina a las 48 horas del ingreso en la UCI.
  - Diferencia de creatinas: Creatinina a las 48 horas menos creatinina inicial.
  - Aumento porcentual de la diferencia de creatinina: diferencia entre creatininas dividido por la creatinina inicial y multiplicado por 100.
  
- Variables sociodemográficas y antropométricas:
  - Sexo.
  - Edad.
  - Año de ingreso en la UCI.
  - Talla.
  - Peso.
  - Índice de Masa Corporal.
  
- Variables relacionadas con los antecedentes personales y tratamientos crónicos:
  - EPOC.
  - Broquiectasias.
  - SAOS.
  - Insuficiencia cardíaca crónica.
  - Valvulopatía.
  - Cardiopatía isquémica.
  - HTA.
  - Diabetes Mellitus.
  - Hábito tabáquico.
  - Enfermedad renal crónica.
  - Oxigenoterapia crónica domiciliaria.
  - CPAP domiciliaria.
  - BiPAP domiciliaria.
  - Número de Ventilaciones Mecánicas No Invasiva previas.
  
- Variables clínicas y oximétricas:

- Tensión Arterial Sistólica.
- Tensión Arterial Diastólica.
- Tensión Arterial Media.
- Frecuencia Cardíaca.
- Glasgow.
- Frecuencia Respiratoria.
- SpO<sub>2</sub>.
- pO<sub>2</sub>.
- FiO<sub>2</sub>.
  
- Variables analíticas:
  - pH.
  - pCO<sub>2</sub>.
  - HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>.
  - Lactato.
  - Urea.
  - Sodio.
  - Potasio.
  - Pro-BNP.
  - Procalcitonina.
  - Bilirrubina.
  - Hemoglobina.
  - Hematocrito.
  
- Otras variables:
  - Estancia en UCI.
  - Estancia hospitalaria.
  - Diagnóstico.
  - Días con VMNI.
  - IOT, definida como necesidad de intubación orotraqueal tras el inicio de la VMNI y debido a fracaso de ésta.
  -

### 5.7. RECOPIACIÓN DE DATOS

Los datos clínicos relativos a los antecedentes personales y el diagnóstico final se obtuvieron de la historia clínica realizada por los médicos responsables. Con un protocolo de recolección de datos donde se involucró a los médicos del Servicio de Medicina Intensiva para la recolección de los datos exploratorios y analíticos necesarios para el estudio.

### 5.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para los cálculos estadísticos se empleó el programa IBM SPSS Statistics v-25. Para el análisis estadístico descriptivo de la muestra se han empleado los métodos descriptivos básicos, de modo que, para las variables cualitativas, se ha obtenido el número de casos presentes en cada categoría y el porcentaje correspondiente; y para las variables cuantitativas, los valores mínimos, máximo, media y desviación típica.

La comparación entre grupos en las variables cualitativas se ha efectuado mediante la prueba Chi-cuadrado. Para la comparación de medias se ha empleado la prueba de t-Student para el caso de dos grupos, una vez comprobados los supuestos de normalidad (test de Kolmogorov-Smirnov) y de homogeneidad (test de Levene).

A nivel univariante, el modelo de regresión logística se ha llevado a cabo para determinar el efecto del FRA en la predicción del exitus y el análisis de Kaplan-Meier para la comparación de la supervivencia según la presencia o ausencia de

FRA. Para controlar las posibles variables confusoras se utilizó el estadístico de Mantel y Haenszel.

Para valorar la independencia de los factores asociados al FRA se utilizó un análisis de regresión logística binaria. Se incluyeron todos los factores con  $p$  menor 0,10 en el análisis univariante. Para permanecer en el modelo se utilizó un nivel de  $p$  menor de 0,05.

Para discriminar el poder de confusión de las variables se realizó una regresión de Cox. Para la construcción del modelo se estableció una estrategia para evaluar la probabilidad de fallecimiento a los 90 días. Se introdujeron las variables que tuvieron un valor de  $p < 0,10$  en el análisis univariable junto con aquellas interacciones que, siguiendo el principio jerárquico, tuvieran significado clínico. La selección del conjunto final de variables se realizó mediante el algoritmo de selección por pasos hacia atrás (backward-selection;  $p < 0,05$  para permanecer en el modelo). La capacidad de discriminación del modelo predictivo se analizó calculando el estadístico de Wald. Así si el valor de  $p$  es menor que  $\alpha$  se rechazará la hipótesis nula al nivel de significación. En cada escalón del proceso se eliminará la variable que presenta un valor de  $p$  más alto de 0,10 asociado al estadístico de Wald. La evaluación global del modelo se realizó mediante el logaritmo de verosimilitud.

El nivel de significación aceptado fue el de  $p < 0.05$

## 5.9. FINANCIACIÓN Y/O CONFLICTO DE INTERESES

No se precisó de financiación externa para el estudio, ni se declaró conflicto de intereses de este.

#### 5.10. CUMPLIMIENTO NORMATIVO Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

El estudio siguió las leyes y regulaciones vigentes. El tratamiento, comunicación y cesión de datos de carácter personal de los participantes se ajustó a la Ley Orgánica 15/1999, del 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

#### 5.11. ÉTICA Y CONFIDENCIALIDAD

El estudio fue aprobado por la comisión de ética de la Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM), el 1 de febrero de 2019. Se incluye el informe en el anexo 2.

Los datos clínicos y analíticos de los pacientes fueron asignados a un código numérico correlativo, protegiendo así la identidad de los pacientes.



## **VI - RESULTADOS**



## VI - RESULTADOS

### 6.1. FLUJO DE LOS PACIENTES EN EL ESTUDIO

En el estudio, en la fase de reclutamiento, ingresaron en la UCI 2885 pacientes. Del total de estos pacientes 355 pacientes presentaron IRA aguda al ingreso que precisó de VMNI, por tanto, cumplían criterios de inclusión. Se excluyeron 9 pacientes por precisar tratamiento renal sustitutivo y 11 por fracaso precoz de la VMNI.

Finalmente, 335 pacientes fueron reclutados para el estudio. Durante el seguimiento hubo un paciente en el que se suspendió la ventilación mecánica no invasiva antes de las 12 horas, por mejoría clínica y gasométrica, pero fue incluido en las determinaciones clínicas, analíticas y gasométricas. Por tanto, 335 pacientes

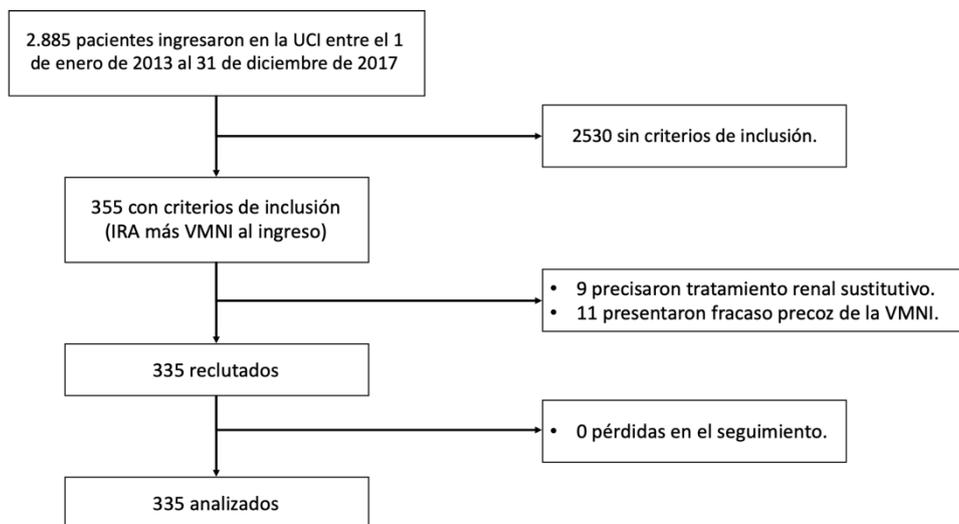


Figura 8. Flujograma de la inclusión de pacientes.

fueron analizados (Figura 8).

La distribución de los ingresos en UCI durante los años del estudio, tanto en pacientes que no precisaron VMNI como los como los que precisaron VMNI, se muestran en la figura 9.

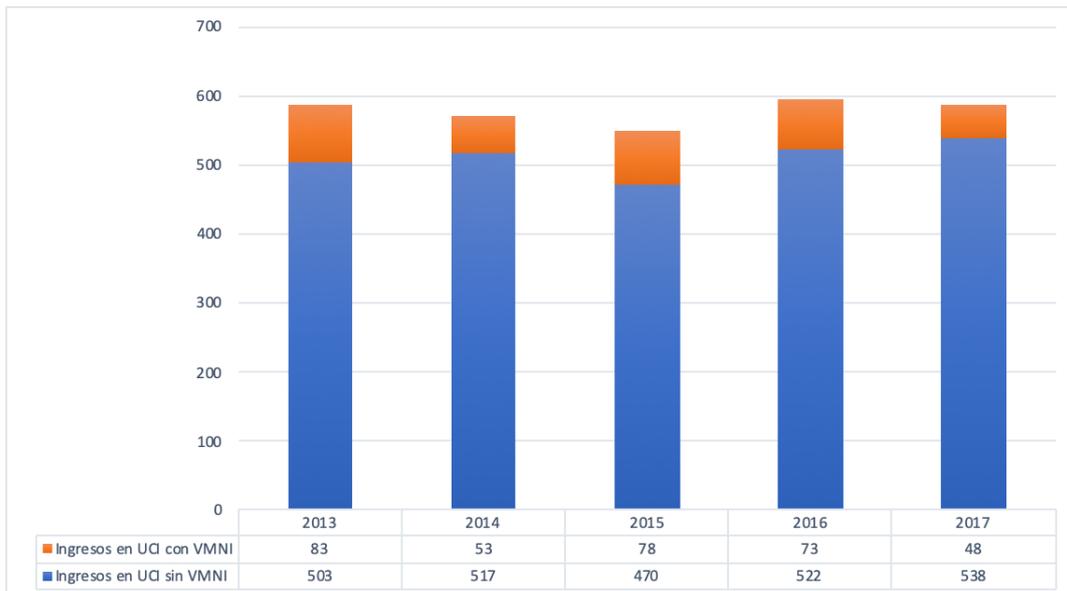
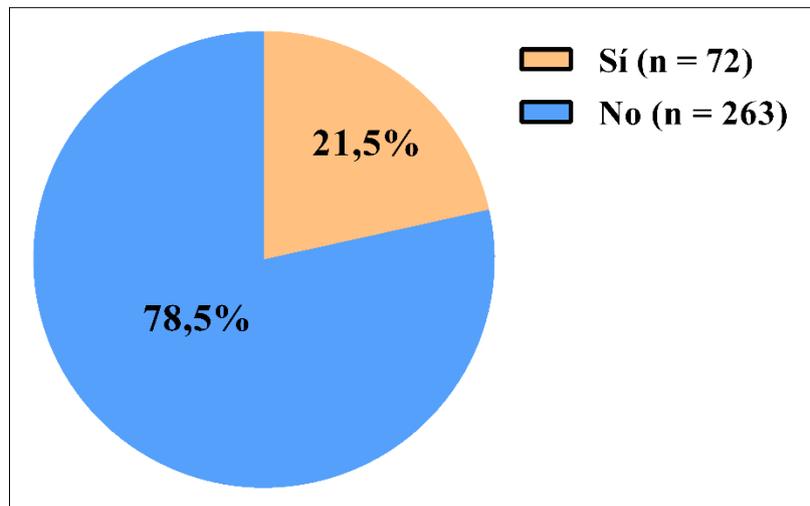


Figura 9. Distribución de los ingresos en la UCI por años.

## 6.2. ANALISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES Y FRACASO RENAL AGUDO

### 6.2.1. PREVALENCIA DEL FRACASO RENAL AGUDO

72 paciente (21,5%) presentaron fracaso renal agudo, por lo que 78,5% (263 pacientes) no presentaron fracaso de la función renal (Figura 10).



En la tabla 1 se muestra los valores de creatinina al ingreso, a las 48 horas y su cambio en el tiempo.

	Total	Lesión Renal Aguda, <i>media (DT)</i>		Prueba <i>t</i> - Student	
		Sí	No	<i>t</i>	<i>p</i> -valor
Creatinina inicial	1,65 (1,23)	1,65 (1,16)	1,66 (1,25)	- 0,015	0,98
Creatinina a las 48 horas	1,64 (1,21)	1,41 (1,03)	2,55 (1,43)	7,50	<0,01
Diferencia de creatininas	- 0,0095 (0,73)	-0,24 (0,51)	0,88 (0,75)	11,7	<0,01
Porcentaje de aumento de la creatinina	6,8 (0,73)	-1,1 (0,03)	7,4 (0,68)	9,19	<0,01

Tabla 1. Relación entre el FRA y los niveles de creatinina.

## 6.2.2. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

La muestra final del estudio se ha constituido con 335 pacientes de los cuales un 39,7% (n = 133) son mujeres y un 60,3% (n = 202) hombres, con edades comprendidas entre los 11 y 96 años con un promedio de 68,9 años (DT = 14,6). En la tabla 2 se muestra el descriptivo de las variables demográficas y antropométricas del total de pacientes y según la presencia o no de fracaso renal agudo, así como los resultados de las pruebas estadísticas realizadas para comparar los valores de dichas variables entre los pacientes con y sin fracaso renal agudo. Los resultados evidenciaron que la edad de los pacientes con fracaso renal agudo (72,1) fue significativamente superior a la de los pacientes sin fracaso (68,0), siendo estadísticamente significativa ( $p=0,034$ ). En el resto de las variables no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin fracaso renal agudo.

	Total	Fracaso Renal Agudo		<i>p</i> -valor
		Sí	No	
<b>Sexo, n (%)</b>				0,701
Mujer	133 (39,7)	30 (22,6)	103 (77,4)	
Varón	202 (60,3)	42 (20,8)	160 (79,2)	
<b>Edad, media (DT)</b>	68,91 (14,64)	72,15 (13,99)	68,02 (14,71)	0,034
<b>Talla, media (DT)</b>	165,8 1 (8,65)	165,19 (8,28)	165,97 (8,75)	0,512
<b>Peso, media (DT)</b>	82,41	81,74	82,59 (21,75)	0,77

	(21,19)	(19,02)		
IMC, <i>media (DT)</i>	30,02 (7,68)	29,97 (6,64)	30,03 (7,94)	0,955

Tabla 2. Descriptivo y comparativo de las variables demográficas y antropométricas según FRA.

DT: desviación típica. IMC: Índice de Masa Corporal.

### 6.2.2. VARIABLES RELACIONADAS CON ANTECEDENTES PERSONALES Y TRATAMIENTOS CRÓNICOS

Con respecto a las variables relacionadas a los antecedentes personales, en la tabla 3 se observa que en ninguna de las variables se mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin fracaso renal agudo. En el resto de las variables no se observó diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con y sin FRA.

	Total	Fracaso Renal Agudo, <i>n (%)</i>		<i>p</i> -valor
		Sí	No	
<b>EPOC</b>				0,935
Sí	85 (25,4)	18 (25)	67 (25,5)	
No	250 (74,6)	54 (75)	196 (74,5)	
<b>Bronquiectasias</b>				0,279
Sí	23 (6,9)	7 (9,7)	16 (6,1)	
No	312 (93,1)	65 (90,3)	247 (93,9)	
<b>SAOS</b>				0,189
Sí	57	16	41	

	(17,1)	(22,2)	(15,6)	
No	277	56	221	
	(82,9)	(77,8)	(84,4)	
<b>Insuficiencia cardiaca crónica</b>				0,268
Sí	112	28	84	
	(33,4)	(38,9)	(31,9)	
No	223	44	179	
	(66,6)	(61,1)	(68,1)	
<b>Valvulopatía</b>				0,623
Sí	54	13	41	
	(16,2)	(18,1)	(15,6)	
No	280	59	221	
	(83,8)	(81,9)	(84,4)	
<b>Cardiopatía isquémica</b>				0,584
Sí	98	23	75	
	(29,3)	(31,9)	(28,6)	
No	236	49	187	
	(70,7)	(68,1)	(71,4)	
<b>HTA</b>				0,382
Sí	252	57	195	
	(75,2)	(79,2)	(74,1)	
No	83	15	68	
	(24,8)	(20,8)	(25,9)	
<b>DM</b>				0,420
No	172	40	132	
	(51,3)	(55,6)	(50,2)	
Sí	163	32	131	
	(48,7)	(44,4)	(49,8)	
<b>Fumador</b>				0,662
Sí	94	19	75	
	(28,1)	(26,4)	(28,5)	
No	89	17	72	
	(26,6)	(23,6)	(27,4)	
Exfumador	152	36	116	

	(45,4)	(50)	(44,1)	
<b>ERC</b>				0,418
Sí	59 (17,6)	15 (20,8)	44 (16,7)	
No	276 (82,4)	57 (79,2)	219 (83,3)	
<b>OCD</b>				0,067
Sí	36 (10,7)	12 (16,7)	24 (9,1)	
No	299 (89,3)	60 (83,3)	239 (90,9)	
<b>CPAP domiciliaria</b>				0,797
Sí	30 (9)	7 (9,7)	23 (8,7)	
No	305 (91)	65 (90,3)	240 (91,3)	
<b>BIPAP domiciliaria</b>				0,834
Sí	17 (5,1)	4 (5,6)	13 (4,9)	
No	318 (94,9)	68 (94,4)	250 (95,1)	
<b>VMNIPREV*</b>	0,25 (0,6)	0,23 (0,54)	0,25 (0,62)	0,742

Tabla 3. Descriptivo y comparativo de las variables relacionadas con los antecedentes personales según FRA.

\*Media y desviación típica. EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. SAOS: Síndrome de Apnea Obstructiva Crónica. HTA: hipertensión arterial. DM: Diabetes Mellitus ERC: Enfermedad renal crónica. OCD: oxigenoterapia crónica domiciliaria.

### 6.2.3. VARIABLES CLÍNICAS Y OXIMÉTRICAS

En las variables clínicas y oximétricas (Tabla 4), se observó que la TAS de los pacientes con FRA fue de 121,81 mmHg frente a los 134 mmHg de los pacientes sin FRA siendo la diferencia entre ambos grupos estadísticamente significativa a favor de los pacientes sin FRA. Por el contrario, la TAD en los pacientes con FRA (64,08 mmHg) fue significativamente inferior a la de los pacientes sin FRA (71,97 mmHg). En el TAM también se observó diferencia entre los pacientes, siendo en los pacientes con FRA (83,32 mmHg) significativamente inferior que la de los pacientes sin FRA (92,65 mmHg). En el resto de las variables no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes según FRA.

	Total	Fracaso Renal Agudo, <i>media</i> ( <i>DT</i> )		Prueba <i>t</i> - Student	
		Sí	No	<i>t</i>	<i>p</i> - valor
TAS	131,38 (35,5)	121,81 (30,2)	134 (36,44)	- 2,605	0,01
TAD	70,27 (18,75)	64,08 (15,54)	71,97 (19,22)	- 3,204	0,001
FC	98,59 (25,66)	94,21 (26,74)	99,79 (25,28)	- 1,638	0,102
FR	25,44 (7,67)	25,67 (7,91)	25,37 (7,61)	0,2 88	0,774
SpO2	89,76 (8,35)	89,51 (7,67)	89,83 (8,53)	- 0,287	0,774
FiO2	0,39 (0,22)	0,39 (0,23)	0,39 (0,22)	- 0,087	0,93
Glasgow	13,81	13,61 (2,27)	13,86 (2,29)	-	0,416

	(2,29)			0,815	
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	291,84	297,58	290,27	0,4	0,662
	(125,57)	(130,63)	(124,36)	37	
pO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	187,82	190,69	187,03	0,4	0,662
	(62,78)	(65,32)	(62,18)	37	
TAM	90,64	83,32	92,65	-	0,002
	(23,1)	(19,26)	(23,69)	3,072	

Tabla 4. Descriptivo y comparativo de las variables clínicas y oximétricas según FRA.

DT: Desviación típica. TAS: Tensión Arterial Sistólica. TAD: Tensión Arterial Diastólica.

FC: Frecuencia Cardíaca. FR: Frecuencia Respiratoria. TAM: Tensión Arterial Media.

#### 6.2.4. VARIABLES ANALÍTICAS

En la tabla 5 se muestra el descriptivo y comparativo de las variables analíticas, en la que se observó que los niveles de ácido láctico de los pacientes con FRA (2,52 mmol/L) fue significativamente superior a la de los pacientes sin FRA (1,95 mmol/L). El Pro-BNP también resultó estadísticamente significativa siendo los niveles de los pacientes con FRA (16.883,17 pg/ml) superior a la de los pacientes sin FRA (86530,66 pg/ml). Por último, la bilirrubina en los pacientes con FRA fue de 1,49 mg/dl frente a los 0,6 mg/dl de los pacientes sin FRA, siendo la bilirrubina de los pacientes con FRA significativamente superior a la de los pacientes sin FRA. En el resto de las variables no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes según la presencia de FRA.

	Total	Lesión Renal Aguda, <i>media (DT)</i>		Prueba <i>t</i> - Student	
		Sí	No	<i>t</i>	<i>p</i> - valor
pH	7,3 (0,11)	7,29 (0,11)	7,3 (0,11)	-0,962	0,33
PCO <sub>2</sub>	56,02 (20,2)	55,8 (18,96)	56,08 (20,56)	-0,105	0,91
HCO <sup>3</sup>	26,56 (6,87)	26,47 (7,23)	26,59 (6,79)	-0,13	0,89
Láctico	2,07 (1,84)	2,52 (2,28)	1,95 (1,68)	2,34	<b>0,02</b>
Urea	72,39 (51,08)	75,85 (51,89)	71,45 (50,91)	0,647	0,51

<b>Sodio</b>	138,29 (5,84)	137,61 (5,13)	138,47 (6,02)	-1,107	0,26
<b>Potasio</b>	4,32 (0,79)	4,41 (0,78)	4,29 (0,8)	1,146	0,25
<b>proBNP</b>	8339,8 3 (16661,12)	16883,17 (36773,37)	6530,6 6 (6667)	2,453	<b>0,01</b>
<b>Procalcitonina</b>	11,78 (35,05)	21,26 (48,61)	9,1 (29,85)	1,799	0,07
<b>Billirubina</b>	0,79 (1,83)	1,49 (3,75)	0,6 (0,47)	2,716	<b>0,01</b>
<b>Hemoglobina</b>	11,46 (2,28)	11,65 (2,24)	11,41 (2,29)	0,815	0,41
<b>Hematocrito</b>	35,13 (6,96)	35,41 (6,2)	35,05 (7,17)	0,392	0,69

Tabla 5. Descriptivo y comparativo de las variables analíticas al ingreso según FRA.

DT: Desviación Típica

### 6.3. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES Y LA MORTALIDAD A LOS 90 DÍAS

#### 6.3.1. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

La edad presentó una relación directamente proporcional con respecto a la mortalidad (Figura 10). Así la edad media de los fallecidos fue de  $72,4 \pm 11,4$  por  $67,7 \pm 15,3$  años de los pacientes vivos ( $p=0,04$ ).

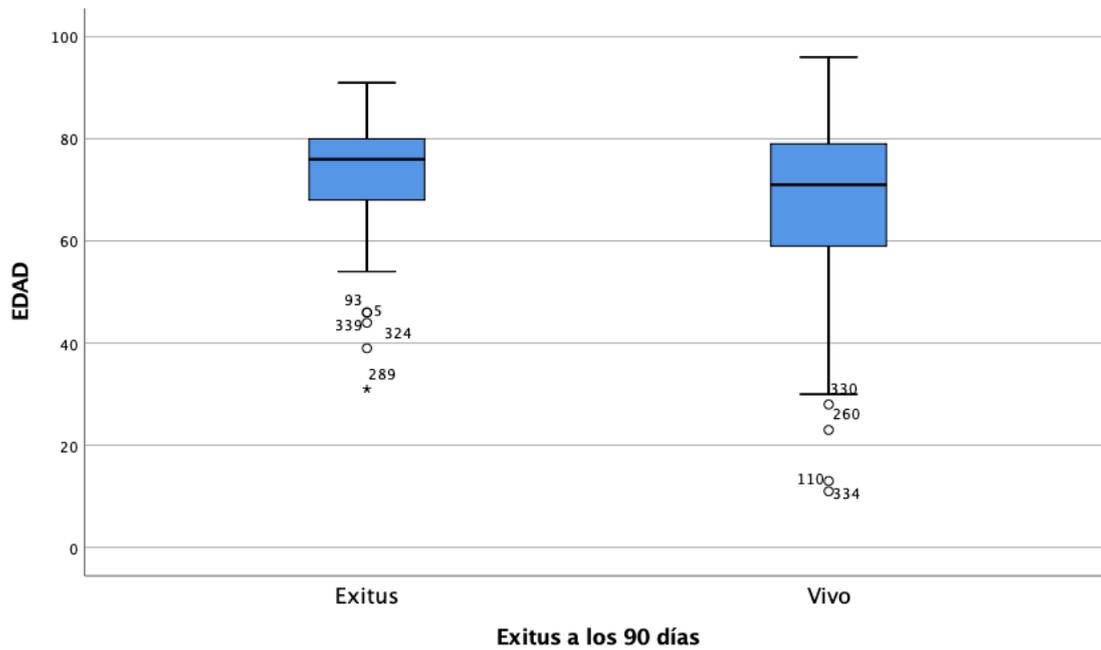


Figura 10. Relación entre la edad y la mortalidad a los 90 días.

Con respecto al sexo, el 24,1% (n=32) de las mujeres y el 24,8% (n=50) de los varones fallecieron, sin objetivarse significación estadística ( $p=0,885$ ). Con respecto a las variables antropométricas sólo el peso presenta resultados significativos, objetivándose una media de  $83,7 \pm 21,3$  kg para los pacientes vivo por  $78,3 \pm 20,2$  kg para los fallecidos ( $p=0,045$ ).

### 6.3.2. VARIABLES RELACIONADAS CON ANTECEDENTES PERSONALES Y TRATAMIENTOS CRÓNICOS

La relación entre estas variables y la mortalidad a los 90 días se describe en la tabla 6. Sólo destaca el antecedente de enfermedad renal crónica (ERC) que

roza la significación estadística, estando directamente relacionada la presencia de ERC con la mortalidad (RR 1,17 (IC 95%: 0,96-3,25.  $p=0,064$ )).

	Total	Mortalidad a los 90 días, <i>n</i> (%)		<i>p</i> -valor
		Sí	No	
<b>EPOC</b>				0,522
Sí	85 (25,4)	23 (28)	62 (24,5)	
No	250 (74,6)	59 (72)	191 (75,5)	
<b>Bronquiectasias</b>				0,234
Sí	23 (6,9)	8 (9,8)	15 (5,9)	
No	312 (93,1)	74 (90,2)	238 (94,1)	
<b>SAOS</b>				0,737
Sí	57 (17,1)	13 (15,9) (22,2)	44 (17,5)	
No	277 (82,9)	69 (84,1)	208 (82,5)	
<b>Insuficiencia cardiaca crónica</b>				0,669
Sí	112 (33,4)	29 (35,4)	83 (32,8)	
No	223 (66,6)	53 (64,6)	170 (67,2)	
<b>Valvulopatía</b>				0,754
Sí	54 (16,2)	14 (17,3)	40 (15,8)	
No	280 (83,8)	67 (82,7)	213 (84,2)	
<b>Cardiopatía isquémica</b>				0,365

Sí	98 (29,3)	27 (33,3)	71 (28,1)	
No	236 (70,7)	54 (66,7)	182 (71,9)	
<b>HTA</b>				0,118
Sí	252 (75,2)	67 (81,7)	185 (73,1)	
No	83 (24,8)	15 (18,3)	68 (26,9)	
<b>DM</b>				0,215
No	172 (51,3)	34 (41,5)	129 (51,0)	
Sí	163 (48,7)	48 (59,5)	124 (49)	
<b>Fumador</b>				0,517
Sí	94 (28,1)	27 (32,9)	67 (26,5)	
No	89 (26,6)	21 (25,6) (67,1)	68 (26,9)	
Exfumador	152 (45,4)	34 (22,4)	118 (46,6)	
<b>ERC</b>				0,064
Sí	59 (17,6)	20 (24,4)	39 (15,4)	
No	276 (82,4)	62 (75,6)	214 (84,6)	
<b>OCD</b>				0,067
Sí	36 (10,7)	11 (13,4)	25 (9,9)	
No	299 (89,3)	71 (86,6)	228 (90,1)	
<b>CPAP domiciliaria</b>				0,879
Sí	30	7 (8,5)	23 (9,1)	

	(9)			
No	305 (91)	75 (91,5)	230 (90,9)	
<b>BIPAP domiciliaria</b>				0,926
Sí	17 (5,1)	4 (4,9)	13 (5,1)	
No	318 (94,9)	78 (95,1)	240 (94,9)	
<b>VMNIPREV*</b>	0,25 (0,6)	0,27 (0,8)	0,24 (0,51)	0,726

Tabla 6. Relación entre la mortalidad a los 90 días y los antecedentes personales.

\*Media y desviación típica. EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. SAOS: Síndrome de Apnea Obstructiva Crónica. HTA: hipertensión arterial. DM: Diabetes Mellitus ERC: Enfermedad renal crónica. OCD: oxigenoterapia crónica domiciliaria.

### 6.3.3. VARIABLES CLÍNICAS Y OXIMÉTRICAS

En las variables clínicas y oximétricas (Tabla 7). La Campaña para Sobrevivir a la Sepsis señala como criterio de shock la presencia de una TAM inferior a 65 mm Hg<sup>493</sup>(Figura 11). Si estratificamos con respecto a ese nivel, objetivamos que en 14 (17,1%) pacientes fallecidos presentaron una TAM inferior a 65 mm Hg, mientras que la mortalidad de los pacientes con TAM superior fue del 9,9% (n=25) con un RR de 1,2 (IC 95%: 0,94-1,53. p=0,078).

	Total	Mortalidad a los 90 días, <i>media (DT)</i>		Prueba <i>t</i> - Student	
		Sí	No	<i>t</i>	<i>p</i> - valor
<b>TAS</b>	131,38 (35,5)	121,4 (30,4)	134,6 (36,4)	- 2,605	<b>0,03</b>

TAD	70,27 (18,75)	64,9 (15,5)	71,9 (19,3)	- 3,204	<b>0,002</b>
FC	98,59 (25,66)	99,6 (25,4)	98,2 (25,7)	- 1,638	0,665
FR	25,44 (7,67)	25,62 (7,2)	25,38 (7,8)	0,28 8	0,801
SpO <sub>2</sub>	89,76 (8,35)	89,7 (7,6)	89,7 (8,5)	- 0,287	0,931
FiO <sub>2</sub>	0,39 (0,22)	0,43 (0,23)	0,38 (0,21)	- 0,087	0,066
Glasgow	13,81 (2,29)	13,66 (2,2)	13,8 (2,2)	- 0,815	0,503
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	291,84 (125,57)	269,2 (128,6)	299,1 (123,9)	0,43 7	0,066
pO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	187,82 (62,78)	176,5 (64,3)	191,4 (61,9)	0,43 7	0,066
TAM	90,64 (23,1)	83,8 (19,4)	92,8 (23,7)	- 3,072	<b>0,002</b>

Tabla 7. Relación entre las variables clínicas-oximétricas y la mortalidad a los 90 días.

TAS: Tensión Arterial Sistólica. TAD. Tensión Arterial Diastólica. FR: Frecuencia Respiratoria. TAM: Tensión Arterial Media.

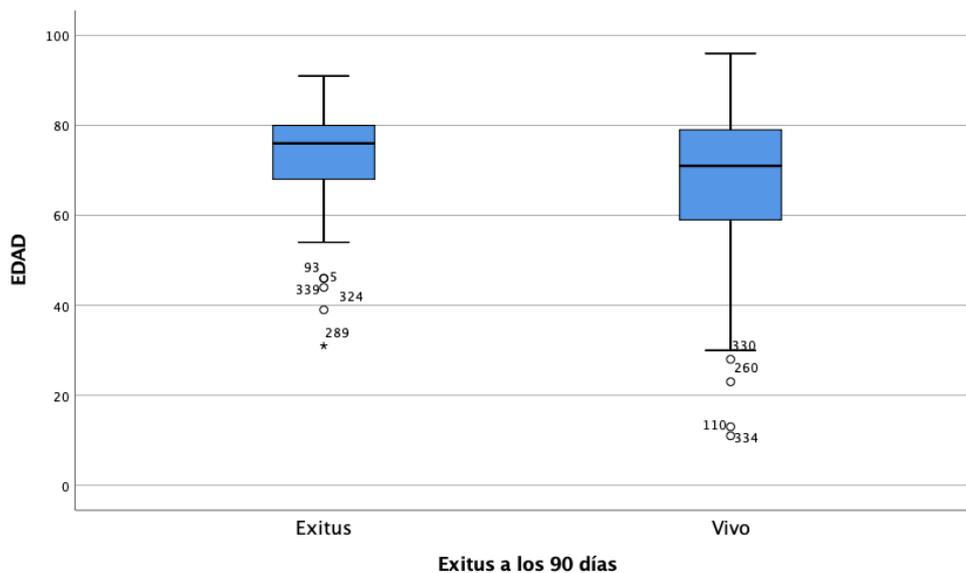


Figura 11. Histograma entre la TAM y la mortalidad a los 90 días.

TAM: Tensión Arterial Media.

#### 6.3.4. VARIABLES ANALÍTICAS

En la Tabla 8 se muestra el descriptivo y comparativo de las variables analíticas y la mortalidad a los 90 días.

	Total	Mortalidad a los 90 días, <i>media (DT)</i>		Prueba <i>t</i> -Student	
		Sí	No	<i>t</i>	<i>p</i> -valor
pH	7,3 (0,11)	7,3 (0,11)	7,29 (0,11)	-0,962	0,75
PCO <sub>2</sub>	56,02 (20,2)	55 (16,4)	56,3 (21,2)	-0,105	0,61
HCO <sup>3</sup>	26,56 (6,87)	26,5 (7,3)	26,5 (6,7)	-0,13	0,95
Láctico	2,07 (1,84)	2,29 (2,1)	1,99 (1,7)	2,34	<b>0,19</b>
Creatinina	1,65 (1,23)	1,64 (1,25)	1,66 (1,22)	-0,015	0,91
Urea	72,39 (51,08)	76,1 (53,2)	71,1 (50,3)	0,647	0,44
Sodio	138,29 (5,84)	137,4 (6,5)	138,5 (5,5)	-1,107	0,12
Potasio	4,32 (0,79)	4,26 (0,7)	4,33 (0,8)	1,146	0,44
proBNP	8339,8 3 (16661,12)	14691,4 (35283)	6903 (7735)	2,453	<b>0,06</b>
Procalcitonina	11,78	9,2(23,1)	12,5	1,799	0,61

	(35,05)		(38,1)		
<b>Billirubina</b>	0,79 (1,83)	1,52 (3,8)	0,59 (0,46)	2,716	<b>0,01</b>
<b>Hemoglobina</b>	11,46 (2,28)	10,9 (2,2)	11,6 (2,2)	0,815	<b>0,03</b>
<b>Hematocrito</b>	35,13 (6,96)	33,8 (6,5)	35,5 (7,1)	0,392	0,06

**Tabla 8. Descriptivo y comparativo de las variables analíticas al ingreso y la mortalidad a los 90 días.**

DT: Desviación Típica

#### 6.4. VARIABLES RELACIONADAS AL DIAGNÓSTICO, ESTANCIAS Y COMPLICACIONES

En las variables relacionadas al diagnóstico, estancias y complicaciones (Tabla 9), los resultados mostraron que el número de días de estancia en la UCI de los pacientes con FRA (12,17) fue significativamente superior a los de los pacientes sin FRA (7,95), al igual que ocurrió en el número de días VMNI donde los pacientes con FRA usaron el VMNI 3,82 días frente a los 2,93 de los pacientes sin FRA. Con respecto a la intubación oro-traqueal, el porcentaje de pacientes con FRA que se intubaron (31,9%) fue significativamente inferior que el de los pacientes sin FRA (15,6). Al estudiar sólo la IRA hipoxémica secundaria a neumonía objetivamos que 29 pacientes de los 109 (26,6%) presentaron FRA por el 19% de prevalencia global de los otros diagnósticos (RR: 1,39; IC 95: 0,92-2,11.  $p=0,114$ ).

	Total	Fracaso Renal Agudo		Prueba	<i>p</i> -valor
		Sí	No		
<b>Estancia, <i>media</i></b> <i>(DT)</i>	23,01 (24,73)	23,85 (32,99)	22,78 (22,01)	<i>t</i> = 0,323	0,747
<b>Estancia UCI, <i>media</i></b> <i>(DT)</i>	8,86 (13,59)	12,17 (23,6)	7,95 (8,98)	<i>t</i> = 2,346	<b>0,02</b>
<b>Diagnóstico, <i>n</i> (%)</b>				$\chi^2$ = 5,323	0,15
Exacerbación de la EPOC	63 (18,9)	10 (13,9)	53 (20,2)		
Neumonía con IRA hipoxémica	109 (32,6)	29 (40,3)	80 (30,5)		
Edema agudo de pulmón	132 (39,5)	30 (41,7)	102 (38,9)		
Otros	30 (9)	3 (4,2)	27 (10,3)		
<b>Días VMNI, <i>media</i></b> <i>(DT)</i>	3,12 (2,59)	3,82 (3,5)	2,93 (2,25)	<i>t</i> = 2,579	<b>0,01</b>
<b>IOT</b>				$\chi^2$ = 9,783	<b>0,002</b>
Sí	64 (19,1)	23 (31,9)	41 (15,6)		
No	271 (80,9)	49 (68,1)	222 (84,4)		

Tabla 9. Descriptivo y comparativo de las variables relacionadas al diagnóstico, estancias y complicaciones según FRA.

#### 6.4. MORTALIDAD A LOS 90 DÍAS SEGÚN EL FRACASO RENAL

El objetivo principal del estudio es analizar la relación entre la presencia de fracaso renal agudo y la mortalidad a los 90 días (Figura 12). La mortalidad de los

pacientes con fracaso renal agudo fue del 59,7% (n=43) por un 14,5% (n=39) en los pacientes sin fracaso renal agudo (RR 4,02; IC 95%: 2,84-5,69.  $p < 0,001$ ).

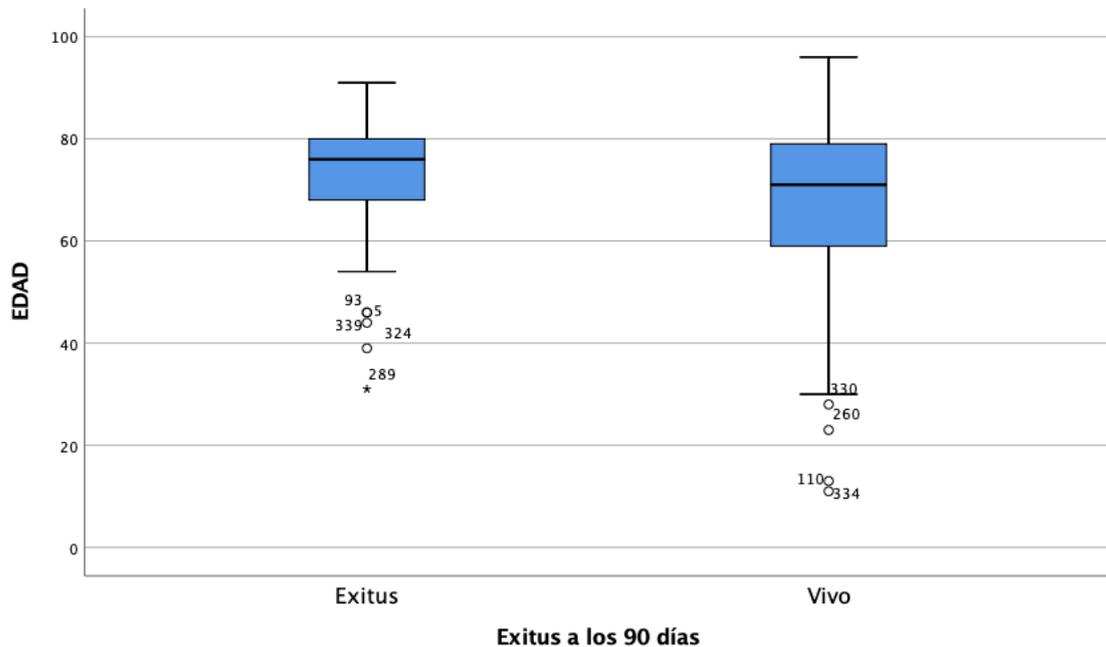


Figura 12. Relación entre el FRA y la mortalidad a los 90 días.

FRA: Fracaso Renal Agudo

#### 6.4.1. ANÁLISIS DE KAPLAN-MEIER

A continuación, se muestra el análisis de Kaplan-Meier realizado para comparar la mortalidad a los 90 días, entre los grupos de pacientes con y sin FRA. Se observó diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia entre los pacientes según la presencia o ausencia de FRA (Log Rank:  $\chi^2(1) = 49,736$ ,  $p < 0,001$ ), de forma que la supervivencia media de los pacientes sin FRA fue de 83,5 días siendo significativamente superior con respecto a la de los pacientes con FRA (57,1 días). En la figura 13 se muestra la curva de mortalidad de los pacientes según FRA.

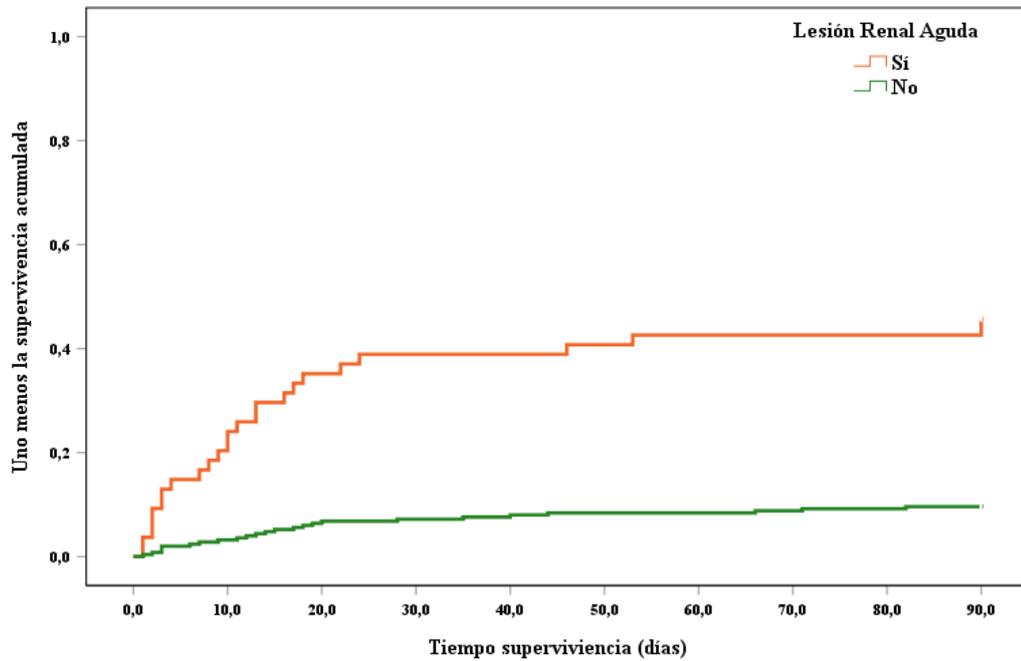


Figura 13. Curva de mortalidad según FRA.

FRA: Fracaso Renal Agudo.

#### 6.4.2. ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD A LOS 90 DÍAS Y EL DIAGNÓSTICO.

En la Tabla 10 se observa la mortalidad a los 90 días según el diagnóstico. En la neumonía, los pacientes con FRA tienen 21,72 veces más probabilidad de éxito que los pacientes sin FRA. En EAP, los pacientes con FRA tienen 9,2 veces más probabilidad de éxito que los pacientes sin FRA. Por último, en el grupo de otros diagnósticos no se observaron casos de éxito en los pacientes con FRA y, por tanto, no se realiza el análisis este.

	Fracaso Renal Agudo		Regresión logística univariante	
	Sí	No	OR (IC 95%)	<i>p</i> -valor
<i>Diagnóstico</i>				
<b>EPOC (n = 63)</b>				
Exitus 90 días, <i>n (%)</i>			4,30 (1,04-17,75)	<b>0,044</b>
No	5 (50)	43 (81,1)		
Sí	5 (50)	10 (18,9)		
<b>NAC (n = 109)</b>				
Exitus 90 días, <i>n (%)</i>			21,72 (7,32-64,48)	<b>&lt; 0,001</b>
No	6 (20,7)	68 (85)		
Sí	23 (79,3)	12 (15)		
<b>EAP (n = 132)</b>				
Exitus 90 días, <i>n (%)</i>			9,20 (3,49-24,23)	<b>&lt; 0,001</b>
No	15 (50)	92 (90,2)		
Sí	15 (50)	10 (9,8)		
<b>Otros (n = 30)</b>				
Exitus 90 días, <i>n (%)</i>				NR
No	3 (100)	21 (77,8)		
Sí	0 (0)	6 (22,2)		

Tabla 10. Mortalidad general y según diagnóstico en función de la FRA.

OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza. EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. NAC: Neumonía Adquirida en la Comunidad. EAP: Edema Agudo de Pulmón.

#### 6.5. RELACIÓN ENTRE LAS ESCALAS DE GRAVEDAD Y EL FRACASO RENAL AGUDO

La relación entre el fracaso renal y las diferentes escalas de gravedad se exponen en la tabla 11.

	Total	Fracaso Renal Agudo, <i>media</i> ( <i>DT</i> )		Prueba <i>t</i> - Student	
		Sí	No	<i>t</i>	<i>p</i> - valor
SAPS-2	40,39 (15,5)	45,76 (12,8)	38,94 (15,9)	- 3,446	0,001
PMSAPS2	30,47 (25,1)	39,1 (23,6)	28,1 (25,1)	- 3,247	0,001
SAPS-3	61,48 (14,3)	66,71 (13,1)	60,1 (14,4)	- 3,488	0,001
PMSAPS3	39,75 (23,61)	48,1 (22,9)	37,5 (23,2)	3,38 1	0,001
APACHE-2	20,6 (8,7)	23,1 (8,3)	19,9 (8,7)	- 2,765	0,006
SOFA	6,19 (3,7)	7,84 (4,2)	5,75 (3,5)	- 4,224	<0,01

Tabla 11. Relación entre las escalas pronósticas y el FRA.

FRA: Fracaso Renal Agudo. SAPS-2: Simplified Acute Physiology Score II. PMSAP2: Probabilidad de Muerte según la escala Simplified Acute Physiology Score II. SAPS-3: Simplified Acute Physiology Score III. PMSAPS-3: Probabilidad de Muerte según la escala Simplified Acute Physiology Score III. APACHE-2: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II. SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score.

## 6.6. FACTORES ASOCIADOS CON LA MORTALIDAD

En la Tabla 12 se muestra el resultado de la regresión de Cox realizada para determinar el efecto del FRA sobre la supervivencia, ajustando el modelo con las variables según lo expuesto en la metodología. Las variables que se incluyeron en el modelo inicial fueron: la edad, enfermedad renal crónica, tensión arterial media, SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, peso, ácido láctico, proBNP, bilirrubina, hemoglobina, diagnóstico y SOFA. El fracaso renal agudo mostró un efecto significativo e independiente sobre el éxitus de forma que tener FRA aumenta la probabilidad de Exitus con respecto a los pacientes sin FRA. Las variables finales que se mantuvieron en el modelo fueron la edad, el diagnóstico de neumonía, escala SOFA y el fracaso renal agudo (Tabla 12). El valor del logaritmo de verosimilitud fue 823,03.

	B (ET)	Wald	HR (IC 95%)	p-valor
<b>Fracaso Renal Agudo</b>	1,53 0 (0,23)	43,4	4,658 (2,94- 7,35)	< 0,001
<b>SOFA</b>	0,1 (0,02)	17,37	1,117 (1,06- 1,17)	< 0,001
<b>Edad</b>	0,02 4 (0,009)	7,328	1,024 (1,007- 1,042)	0,007
<b>IRA secundaria neumonía</b>	a 0,75 7 (0,23)	10,25 6	2,132 (1,341- 3,389)	0,001

Tabla 12. Regresión de Cox.

ET: error típico. HR: Hazard Ratio

## 6.7. FACTORES ASOCIADOS AL FRACASO RENAL AGUDO

En la tabla n°14 se describen los factores asociados de forma independiente tras el análisis de la regresión logística binaria. Tras este estudio estadístico las variables que permanecieron en el modelo final fueron la edad y la tensión arterial media. La TAM presentó una relación inversamente proporcional mientras que la relación de la edad fue directamente proporcional.

	B (ET)	Wald	ORa (IC 95%)	p-valor
TAM	-0,02 (0,007)	9,181	0,98 (0,968- 0,993)	< 0,002
Edad	0,02 2 (0,01)	4,570	1,022 (1,002- 1,043)	0,033

Tabla 13. Factores asociados al fracaso renal agudo.

ET: Error Típico. TAM: Tensión Arterial Media.



## **VII - DISCUSIÓN**



## VII - DISCUSIÓN

### 7.1. HALLAZGOS MÁS RELEVANTES.

#### 7.1.1. PREVALENCIA DEL FRACASO RENAL.

De los resultados obtenidos se obtuvo una alta prevalencia de fracaso renal agudo en los pacientes con FRA, uno de cada cinco pacientes que precisó VMNI por IRA presentó FRA (21,5%).

El incremento de la creatinina a las 48 horas, la diferencia de ese incremento así como el porcentaje de aumento de la creatinina presentaron diferencias estadísticamente significativas al comparar los grupos que tuvieron fracaso renal agudo comparado con los pacientes que no lo tuvieron. Sin embargo, el nivel de creatinina inicial no conllevó un aumento de probabilidad de desarrollar FRA.

### 7.1.2. FRACASO RENAL AGUDO Y SUS FACTORES ASOCIADOS.

Dentro de las variables demográficas cabe destacar la significación estadística de la edad según el FRA. Se ha objetivado que existe una relación directamente proporcional entre el incremento de la edad y la aparición de fracaso renal agudo.

Dentro de los antecedentes personales de los pacientes y sus comorbilidades llama la atención que en aquellos pacientes que presentaban ERC no se obtuvo significancia estadística para desarrollar FRA.

Entre las variables clínicas se observó que tanto la TAS, la TAD y TAM fueron estadísticamente significativas, con una relación inversamente proporcional. A menor tensión arterial mayor presencia de FRA.

Nuestros resultados arrojan que se observan niveles más altos de ácido láctico en los pacientes que desarrollan FRA. Lo mismo sucede con el proBNP y con la bilirrubina, ambas variables también con diferencia estadísticamente significativa.

Si mencionamos las variables relacionadas a las estancias según el FRA observamos que la estancia en UCI se incrementa, con significación estadística, en aquellos pacientes que presentaron FRA. Esta relación no se constató para la estancia media hospitalaria.

En los pacientes que precisaron IOT e inicio VMI por fracaso de la VMNI se observó una relación directamente proporcional en el grupo del FRA.

### 7.1.3. MORTALIDAD A LOS 90 DÍAS.

Al igual que con el FRA, a mayor edad del paciente se obtuvo mayor mortalidad, agrupando la mayoría de los exitus entre la población más añosa.

Los pacientes con enfermedad renal crónica presentan un aumento del 10% en la mortalidad a los 90 días con respecto a los pacientes sin insuficiencia renal previa. Sin embargo, este aumento de la mortalidad únicamente roza la significación estadística ( $p=0,067$ ).

Al igual que en la ERC, la  $FiO_2$  inicial, y por tanto la oxigenación medida como  $SpO_2/FiO_2$  o  $PO_2/FiO_2$ , presenta una relación con la mortalidad a los 90 días cercana a la significación estadística. En este se observa que niveles más altos de  $FiO_2$  presentan mayor mortalidad a los 90 días.

La anemia y la elevación de bilirrubina también se asociaron a mayor mortalidad.

Finalmente, dentro de los índices de gravedad recogidos cabe decir que como era lógico de preveer todos presentaron significación estadística con una relación directa con la mortalidad, situación que no llama la atención ya que en la mayoría de los casos es su función principal. Debido a que dentro de muchos de los estudios para VMNI utilizan el SOFA debemos destacar su relación directamente proporcional con la mortalidad de este estudio. Cabe la mención que todos estos índices de gravedad incluyen el fracaso renal como parte de sus puntuaciones.

#### 7.1.4. DIAGNÓSTICOS CON FRA Y MORTALIDAD A LOS 90 DÍAS

Al analizar los grupos diagnosticos con la variable del FRA, destaca que las neumonías y el EAP desarrollarán FRA un 40,3% y 41,7% respectivamente y un escalon más abajo la exacerbación de la EPOC con un 18,9%.

Cuando observamos los porcentajes de los grupos diagnosticos vemos que entre de la distribución de los grupos existe una predominancia de los pacientes en el grupo del EAP con un 39,5% seguido de las neumonías con IRA hipoxémica con un 32,6% y de la exacerbación de la EPOC con un 18,9%. Finalmente, esta el grupo de "otros diagnosticos" con un 9%. Es probable que la "n" de la agudización de la EPOC haya sido menor a los otros dos grupos principales debido a que la gran mayoría de pacientes de este grupo se tratan y reciben soporte ventilatorio en el Servicio de Urgencias y solos los pacientes hipoxemicos de mayor gravedad requieren de ingreso en UCI.

Debemos mencionar que dentro de los grupos diagnosticos la IRA hipoxémica secundaria a la neumonia presento mayor mortalidad de forma independiente al utilizar el análisis bivalente.

#### 7.2. LA APLICACIÓN DE LOS RESULTADOS Y SU SIGNIFICADO.

##### 7.2.1. FRACASO RENAL AGUDO Y MORTALIDAD A LOS 90 DÍAS.

El objetivo principal del estudio fue evaluar la relación entre el FRA y la mortalidad. Según lo que hemos visto hasta el momento, aproximadamente, uno de cada cinco pacientes ingresados en la UCI con IRA y VMNI desarrollarán un FRA. Pero la piedra angular de esta alta prevalencia reside en el aumento, de hasta cuatro veces, de la probabilidad de fallecimiento en los pacientes con FRA. En este sentido, se ha puesto de manifiesto que es más importante la evolución de la función renal que los niveles iniciales de creatinina. Esta afirmación se basa en la pobre relación entre el antecedente personal de enfermedad renal crónica y la presencia de FRA y la mortalidad; la falta de asociación entre la creatinina basal y la presencia de FRA; y la propia definición de FRA que se ha realizado en el estudio (el incremento de creatinina sérica mayor de al menos 0.3 mg/dl a las 48 horas con respecto al valor obtenido al ingreso, tomando de referencia la escala AKIN). Por tanto, es fundamental para el clínico una monitorización adecuada de la función renal en los pacientes sometidos a VMNI. La monitorización de la función renal puede ir desde un control poco estrecho de la diuresis, pasando por la diuresis horaria, hasta la determinación analítica de productos nitrogenados. Con respecto a los tiempos de determinación de creatinina u otros productos nitrogenados no existe un consenso sobre la periodicidad de la determinación analítica<sup>23,24</sup>. Por tanto, es fundamental ahondar en la investigación de los tiempos adecuados de control según la gravedad y los factores asociados del paciente. Esta aseveración nos conlleva a la misma definición del concepto de AKI donde la elevación del nivel de creatinina se produce dentro de las primeras 48 horas. Sin embargo, el diagnóstico podría ser tardío para el paciente. En este sentido sería interesante estudiar el impacto de determinar niveles de creatinina más precoces (6 o 12 horas) y su relación con el desarrollo de AKI y la propia mortalidad. En el trabajo diario de la UCI es usual la realización de analíticas básicas diarias,

principalmente en los primeros días de ingreso. Sin embargo, en los pacientes ingresados en otras unidades esta práctica no es habitual, por lo que habría que plantearse la necesidad de realizar un control de la función renal en las primeras 48 horas en todos los pacientes que precisen VMNI.

Es claro que la monitorización debería adecuarse al riesgo de padecer el FRA. En este sentido, según los datos obtenidos, los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a neumonía y la edad son factores claves que se relacionan tanto con el desarrollo de FRA como independientes de mortalidad. Unos factores reseñables para el desarrollo del FRA son los relacionados con la perfusión tisular, es decir, la TAM y los niveles de lactato. De estos dos factores sólo la TAM permanece como factor independiente de desarrollo de FRA. Según los datos hallados, la hipótesis más plausible sería que la TAM baja puede desencadenar un FRA que, en caso de originarla, aumentar la probabilidad de muerte. Por tanto, y debido a la sencillez de la medición no invasiva de la tensión arterial, debería ser obligada la monitorización estrecha de la tensión arterial en los pacientes sometidos a VMNI. A falta de conocer el punto crítico de la cifra de la TAM, y siguiendo las recomendaciones de la la Sepsis Surviving Campaign<sup>150</sup> la presencia de una TAM inferior de 65 mm Hg debe conllevar un aumento de la monitorización y una supervisión del tratamiento evitando los factores de riesgo conocidos para fracaso renal (fármacos nefrotóxicos, mal manejo del estado volémico)<sup>23,24,201</sup>.

En resumen, es importante conocer los factores relacionados con el desarrollo de FRA de forma precoz para poder iniciar las medidas de monitorización y terapéuticas adecuadas. En este sentido, la elaboración de una escala al ingreso

en Urgencias podría servir de ayuda para identificar a los pacientes con mayor riesgo.

### 7.2.2. EDAD Y MORTALIDAD A LOS 90 DÍAS.

Ya hemos comentado la relación entre la edad y la probabilidad de desarrollar FRA y la mortalidad a los 90 días. Nuestro estudio se ha centrado en los pacientes de UCI donde la edad ya no se considera un factor limitante. Sin embargo, en los pacientes con IRA que precisan VMNI la edad conlleva un aumento de la mortalidad directa e indirectamente por aumento de la probabilidad de FRA y de fracaso de la VMNI<sup>273</sup>. Por tanto, la selección correcta de los pacientes y la invasividad de los procedimientos deberían estar en relación con su pronóstico (adecuación del tratamiento).

### 7.2.3. PRESIÓN ARTERIAL MEDIA Y LA MORTALIDAD

Las variables que exploraron el estado hemodinámico fueron la TAM y el lactato. En el análisis bivariado destaca el comportamiento del ácido láctico y la PAM. Existen diferencias estadísticamente significativas entre estos factores y la presencia de FRA. Así, cifras más elevadas de lactato y menores de PAM se relacionan con una mayor prevalencia de FRA. Es lógico pensar que en los pacientes con hipoperfusión tisular (lactato alto y PAM más baja) se incremente el FRA. La primera pregunta es cuál de los dos factores son los que realmente se relacionan con el desarrollo de FRA. Como hemos visto antes, gracias a la

regresión logística, la variable que permanece en el modelo, y por tanto independiente, es la TAM. La siguiente cuestión está clara: ¿es el FRA el factor que aumenta la mortalidad o es la TAM el factor independiente y el FRA un factor de confusión? La pregunta se responde gracias a la regresión de Cox, donde únicamente permanece el FRA. Es decir, la existencia de hipoperfusión tisular (medida a través de la TAM) contribuye al FRA, pero es la existencia del propio FRA el que conlleva al aumento de la mortalidad.

#### 7.2.4. DIAGNÓSTICOS, FRACASO RENAL AGUDO Y MORTALIDAD

El desarrollo de FRA no se ha relacionado con un diagnóstico concreto. Sin embargo, la presencia de FRA aumenta la probabilidad de fallecimiento en los tres grupos diagnósticos principales. Pero esta relación es diferente según el diagnóstico. La mortalidad en los pacientes con FRA y diagnóstico de exacerbación grave de la EPOC o edema agudo de pulmón es del 50% aproximadamente. En los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a neumonía alcanza casi un 80% en los pacientes con FRA. Este hallazgo redonda en la importancia de la monitorización estrecha de estos pacientes no sólo si desarrollan FRA debido a que este diagnóstico es un factor independiente para la muerte. Aunque es necesario individualizar la estrategia terapéutica de cada paciente se debería plantear ingresar en la UCI a todo paciente con una insuficiencia respiratoria aguda secundaria a neumonía y fracaso renal agudo.

Dentro de la metodología del estudio no se consideró la presencia de SDRA debido a la baja utilización de la VMNI en esta patología. Sin embargo, puede ser interesante, principalmente en estos pacientes con IRA secundaria a neumonía, cuantos desarrollan un SDRA y su relación con el fracaso renal. La asociación de fracaso renal y el fallo respiratorio está descrito por múltiples mecanismos de interrelación compleja, aunque el entendimiento de sus relaciones causales no está del todo claro. Es evidente que existe una relación bidireccional deletérea entre el fracaso renal y el pulmonar. Una terapia ventilatoria perjudicial puede producir lesiones pulmonares que liberen mediadores inflamatorios en el pulmón y al translocarse a la circulación sistémica llegar a producir disfunción renal<sup>18,312,383,492,494,495</sup>.

### 7.3. RELACIÓN DE LOS RESULTADOS CON OTRAS FUENTES BIBLIOGRÁFICAS.

En nuestro estudio la prevalencia de FRA se encuentra en torno al 20% que si lo comparamos con la literatura se evidencia una gran variabilidad, probablemente por la heterogeneidad de las unidades de críticos observadas. En este estudio<sup>98</sup> realizó una encuesta multinacional, multicéntrica, prospectiva y epidemiológica de FRA en pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI). Los objetivos de este estudio fue determinar la prevalencia del período de FRA en pacientes de UCI en varios países; caracterizar las diferencias en etiología, gravedad de la enfermedad y práctica clínica; y determinar la asociación de estas diferencias con los resultados del paciente.

Parece ser que, este estudio es la primera gran investigación internacional de la epidemiología y el resultado del FRA en pacientes críticos. Examinaron a casi 30.000 pacientes y descubrieron que la prevalencia del período del FRA asociado con enfermedades críticas utilizando sus criterios de inclusión simples fue del 5,7%. Este es el estudio más grande y representativo a nivel mundial de la prevalencia del período del FRA en la UCI. La prevalencia del período de FRA se había informado del 1,5% al 24%, según las poblaciones estudiadas y los criterios utilizados<sup>86,87,96,97</sup>. En este estudio, la prevalencia del período del FRA varió entre los centros de estudio en un grado casi idéntico (1.4% -25.9%) a pesar del uso de un solo conjunto de criterios. Reconocen que a pesar de que estudiaron solo 54 centros y 23 países, especularon que la prevalencia de FRA en el período mundial, en pacientes críticos es aproximadamente del 6%. Según esta investigación, la prevalencia mundial de terapia sustitutiva renal (TSR) en la UCI es aproximadamente del 4% (o dos tercios de las personas con FRA).

En el estudio de Lombardi y col.<sup>496</sup> se objetivó una mortalidad intrahospitalaria en pacientes con FRA y VMI del 55%. Esta mortalidad es similar a la hallada en nuestro estudio. Sin embargo, la mortalidad entre ambos estudios en pacientes sin FRA difiere considerablemente. Este hallazgo supone que en las personas sometidas a VMNI, incluso más manifiesto con respecto a la VMI, la ausencia de FRA es clave para la supervivencia.

La relación entre FRA, mortalidad y VMNI no ha sido estudiada de forma concreta. Solo un estudio realizado por nuestro grupo explora este campo<sup>31</sup>. El estudio clásico de Confalonieri y col.<sup>273</sup> no incluye el FRA. Sus factores pronósticos, que engloban el FRA, son el pH y la escala APACHE. En el análisis univariante de

nuestro estudio, tanto el pH como el APACHE se comportan de forma similar al estudio de Confaloneri y col.<sup>273</sup>. Sin embargo, en la regresión de Cox el pH desaparece como variable independiente en favor del FRA. Este fenómeno se puede deber a que el pH depende tanto del problema ventilatorio ( $p\text{CO}_2$ ) como el metabólico ( $\text{HCO}_3$ ). El bicarbonato está estrechamente relacionado con la función renal. En los estudios pronósticos de VMNI es frecuente el no estudiar de forma global el equilibrio ácido-base, no incluyendo el bicarbonato<sup>8,10,275,497</sup>.

Por lo tanto, hasta la fecha se ha relacionado únicamente la parte ventilatoria al pH, despreciando la parte metabólica. Nuestro estudio indica que son igual de importantes ambos componentes.

El estudio de Pacilli y col.<sup>498</sup> informa un 28.6% de fracaso en la VMNI de pacientes con exacerbación y con fracaso renal moderado o grave. Los pacientes con éxito de la VMNI presentan un 14.9% de fracaso renal. Nuestra investigación encuentra una mortalidad del 55.6% en aquellos con exacerbación de la EPOC. Esta diferencia puede vislumbrar la importancia del cambio de los niveles de creatinina por encima de los valores absolutos.

El diagnóstico de neumonía permanece como variable independiente de mortalidad. Estos pacientes se engloban, principalmente, en el concepto de fracaso respiratorio de novo y de la insuficiencia respiratoria hipoxémica. Es bien conocida la relación entre este tipo de pacientes y la alta tasa de fracasos de la VMNI<sup>499</sup>.



## **VIII - CONCLUSIONES**



## VIII – CONCLUSIONES

- 1) El desarrollo de fracaso renal agudo en los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos por insuficiencia respiratoria aguda y necesidad de ventilación mecánica no invasiva se comporta como factor independiente de riesgo para el fallecimiento a los 90 días.
- 2) El fracaso renal agudo en los pacientes sometidos a ventilación mecánica no invasiva al ingreso en la unidad de cuidados intensivos aumenta la estancia en la unidad de cuidados intensivos y los días de ventilación, pero no aumenta la estancia hospitalaria.
- 3) La edad presenta una relación directamente proporcional con el fracaso renal agudo y, además, se comporta como factor independiente de mayor mortalidad a los 90 días.
- 4) La prevalencia de fracaso renal agudo es elevada, aproximadamente un paciente de cada cinco, en los pacientes ingresado en la unidad de cuidados intensivos por insuficiencia respiratoria aguda y necesidad de ventilación mecánica no invasiva.
- 5) La mortalidad a los 90 días de los pacientes ingresados en la UCI y necesidad de ventilación mecánica no invasiva se relaciona, de forma directamente proporcional, con el fracaso renal agudo

independientemente del diagnóstico relacionado con la insuficiencia respiratoria aguda.

- 6) La insuficiencia respiratoria aguda secundaria a neumonía se comporta como factor independiente de mayor mortalidad a los 90 días y se asocia con mayor prevalencia de fracaso renal agudo con respecto al resto de diagnósticos.

# **IX - LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN**



## IX - LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

### LIMITACIONES PROVENIENTES DEL MÉTODO EMPÍRICO

La limitación principal del estudio fue la ausencia de inclusión del estado volémico y el tratamiento administrado a los pacientes, principalmente incidiendo en fármacos nefrotóxicos. Estos factores podrían cambiar la probabilidad de incidencia de FRA en los pacientes estudiados. Si bien es cierto que todos los pacientes han sido estudiados en el mismo Servicio de UCI por lo que se utilizan los mismos protocolos clínicos.

La definición de FRA que se ha utilizado en nuestro estudio se ha basado en los criterios de lesión renal aguda del AKI. La característica principal de esta definición es el cambio de la función renal a lo largo de las primeras 48 horas. Al no incluir valores basales previos de la función renal del paciente no se ha podido comparar la posible relación entre el cambio entre las cifras basales y el primer de creatinina. Por lo tanto, en nuestro estudio, y en general a la hora de la práctica clínica habitual, el médico sólo puede establecer el diagnóstico de lesión renal aguda una vez pasadas unas horas que podrían ser preciosas para implementar un tratamiento adecuado.

Por última, en la metodología del estudio se incluyeron los diagnósticos de exacerbación grave de la EPOC, edema agudo de pulmón, neumonía adquirida en

la comunidad y otros. Sin embargo, no se definió ni investigó la presencia de SDRA ya sea como diagnóstico final o de forma independiente a un diagnóstico inicial. En este sentido, sería interesante conocer, principalmente, el porcentaje de neumonías que desarrollan SDRA.

#### FUTURAS INVESTIGACIONES

Este estudio es un punto de partida en la importancia que conlleva la existencia de FRA en los pacientes sometidos a VMNI. Quedan todavía muchas preguntas que responder, para investigaciones futuras; como determinar con más exactitud la relación del FRA dentro de cada afección, qué intervenciones pueden prevenir el desarrollo de FRA o cómo detectar de forma más precoz la existencia de FRA.

Saber que impacto podría tener una monitorización de la función renal mas invasiva, bien sea con control estricto de diuresis o determinaciones analíticas mas frecuentes.

Finalmente, se precisan más estudios en relación con las limitaciones que se han comentado en el apartado anterior. Es decir, incluir en el estudio variables como el estado volémico del paciente, el tratamiento utilizado, principalmente aspectos terapéuticos relacionados con la volemia o fármacos nefrotóxicos, valores basales de creatinina y el desarrollo de SDRA.



**X - REFERENCIAS  
BIBLIOGRÁFICAS**



**X - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Dueñas Castell C, Mejía Bermúdez J, Coronel C, Ortiz Ruiz G. Insuficiencia respiratoria aguda. *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 2016;16:1-24.
2. Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova DM. Breve reseña histórica de la primera publicación del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. *Cir Cir*. 2018;87:1468.
3. Greene KE, Peters JI. Pathophysiology of acute respiratory failure. *Clin Chest Med*. 1994;15:1-12.
4. Brown H, Dodic S, Goh SS, Green C, Wang WC, Kaul S, et al. Factors associated with hospital mortality in critically ill patients with exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2361-6.
5. Baird A. Acute pulmonary oedema - management in general practice. *Aust Fam Physician*. 2010;39:910-4.
6. Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia. *Lancet Lond Engl*. 2015;386:1097-108.
7. Antonelli M, Pennisi MA, Montini L. Clinical review: Noninvasive ventilation in the clinical setting – experience from the past 10 years. 2005;9:6.
8. Antro C, Merico F, Urbino R, Gai V. Non-invasive ventilation as a first-line treatment for acute respiratory failure: «real life» experience in the emergency department. *Emerg Med J EMJ*. 2005;22:772-7.
9. Demoule A, Girou E, Richard J-C, Taille S, Brochard L. Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation. *Intensive Care Med*. 2006;32:1756-65.

10. Fernández-Vivas M, González-Díaz G, Caturla-Such J, Delgado-Vílchez FJ, Serrano-Simón JM, Carrillo-Alcaraz A, et al. [Use of non-invasive ventilation in acute respiratory failure. Multicenter study in intensive care units]. *Med Intensiva Soc Esp Med Intensiva Unidades Coronarias*. 2009;33:153-60.
11. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax*. 2002;57:192-211.
12. Ambrosino N. Should we perform noninvasive ventilation anywhere? *Expert Rev Respir Med*. 2012;6:131-3.
13. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 1995;333:817-22.
14. Burns KE, Adhikari NK, Keenan SP, Meade MO. Noninvasive positive pressure ventilation as a weaning strategy for intubated adults with respiratory failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;CD004127.
15. Carrillo A, Gonzalez-Diaz G, Ferrer M, Martinez-Quintana ME, Lopez-Martinez A, Llamas N, et al. Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2012;38:458-66.
16. Conti G, Marino P, Cogliati A, Dell'Utri D, Lappa A, Rosa G, et al. Noninvasive ventilation for the treatment of acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies: a pilot study. *Intensive Care Med*. 1998;24:1283-8.
17. Hess DR. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Respir Care*. 2013;58:950-72.
18. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care Lond Engl*. 2004;8:R204-212.

19. Abosaif NY, Tolba YA, Heap M, Russell J, El Nahas AM. The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: model application, sensitivity, and predictability. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2005;46:1038-48.
20. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 17 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28239173>
21. Venkataraman R, Kellum JA. Defining acute renal failure: the RIFLE criteria. *J Intensive Care Med.* 2007;22:187-93.
22. Chertow GM. Acute Kidney Injury, Mortality, Length of Stay, and Costs in Hospitalized Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3365-70.
23. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:1-138.
24. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120:c179-184.
25. Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005;67:2089-100.
26. Rodrigo E, Suberviola B, Albines Z, Castellanos Á, Heras M, Rodríguez-Borregán JC, et al. Comparación de los sistemas de clasificación del fracaso renal agudo en la sepsis. *Nefrología.* 2016;36:530-4.
27. National Clinical Guideline Centre (UK). Acute Kidney Injury: Prevention, Detection and Management Up to the Point of Renal Replacement Therapy [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2013 [citado 6 de febrero

- de 2020]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247665/>
28. Diagnóstico diferencial de la insuficiencia renal aguda. Nefrología [Internet]. 2010 [citado 10 de septiembre de 2018]; Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/modules.php?name=articulos&idarticulo=10548&idlangart=ES>
  29. Darmon M, Clec'h C, Adrie C, Argaud L, Allaouchiche B, Azoulay E, et al. Acute respiratory distress syndrome and risk of AKI among critically ill patients. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2014;9:1347-53.
  30. Gómez CC, Ruiz NT, Nicolás JAS, Zapata MP. Impact of Acute Kidney Injury on the Survival of Subjects Receiving Noninvasive Ventilation. :7.
  31. Gómez CC, Velis MV, Gonzalez MMA, Navarro JMS, Lledó MJR. MORTALIDAD Y FRACASO RENAL AGUDO EN PACIENTES CON VENTILACIÓN NO INVASIVA. 2019;6.
  32. Belenguer-Muncharaz A, Mateu-Campos L, González-Luís R, Vidal-Tegedor B, Ferrándiz-Sellècs A, Árguedas-Cervera J, et al. Non-Invasive Mechanical Ventilation Versus Continuous Positive Airway Pressure Relating to Cardiogenic Pulmonary Edema in an Intensive Care Unit. *Arch Bronconeumol Engl Ed*. 2017;53:561-7.
  33. Chertow GM, Christiansen CL, Cleary PD, Munro C, Lazarus JM. Prognostic stratification in critically ill patients with acute renal failure requiring dialysis. *Arch Intern Med*. 1995;155:1505-11.
  34. Complications of Acute Respiratory Failure | American Review of Respiratory Disease [Internet]. [citado 25 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm/137.6.1463>
  35. The Attributable Morbidity and Mortality of Ventilator-Associated Pneumonia in the Critically Ill Patient | American Journal of Respiratory and Critical Care

Medicine [Internet]. [citado 25 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/ajrccm.159.4.9807050>

36. MacIntyre NR, Cook DJ, Ely EW, Epstein SK, Fink JB, Heffner JE, et al. Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: a collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians; the American Association for Respiratory Care; and the American College of Critical Care Medicine. *Chest*. 2001;120:375S-95S.
37. Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:540-77.
38. Antonelli M, Conti G, Rocco M, Bufi M, De Blasi RA, Vivino G, et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 1998;339:429-35.
39. Nourdine K, Combes P, Carton MJ, Beuret P, Cannamela A, Ducreux JC. Does noninvasive ventilation reduce the ICU nosocomial infection risk? A prospective clinical survey. *Intensive Care Med*. 1999;25:567-73.
40. Nava S, Ambrosino N, Rubini F, Fracchia C, Rampulla C, Torri G, et al. Effect of nasal pressure support ventilation and external PEEP on diaphragmatic activity in patients with severe stable COPD. *Chest*. 1993;103:143-50.
41. Vitacca M, Ambrosino N, Clini E, Porta R, Rampulla C, Lanini B, et al. Physiological response to pressure support ventilation delivered before and after extubation in patients not capable of totally spontaneous autonomous breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:638-41.
42. Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, Hill NS. Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from noninvasive positive-pressure ventilation? A systematic review of the literature. *Ann Intern Med*. 2003;138:861-70.

43. Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, Hill NS. Does noninvasive positive pressure ventilation improve outcome in acute hypoxemic respiratory failure? A systematic review. *Crit Care Med.* 2004;32:2516-23.
44. Udwardia ZF, Santis GK, Steven MH, Simonds AK. Nasal ventilation to facilitate weaning in patients with chronic respiratory insufficiency. *Thorax.* 1992;47:715-8.
45. Goodenberger DM, Couser JI, May JJ. Successful discontinuation of ventilation via tracheostomy by substitution of nasal positive pressure ventilation. *Chest.* 1992;102:1277-9.
46. Restrck LJ, Scott AD, Ward EM, Feneck RO, Cornwell WE, Wedzicha JA. Nasal intermittent positive-pressure ventilation in weaning intubated patients with chronic respiratory disease from assisted intermittent, positive-pressure ventilation. *Respir Med.* 1993;87:199-204.
47. Gregoretti C, Beltrame F, Lucangelo U, Burbi L, Conti G, Turello M, et al. Physiologic evaluation of non-invasive pressure support ventilation in trauma patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 1998;24:785-90.
48. Kilger E, Briegel J, Haller M, Frey L, Schelling G, Stoll C, et al. Effects of noninvasive positive pressure ventilatory support in non-COPD patients with acute respiratory insufficiency after early extubation. *Intensive Care Med.* 1999;25:1374-80.
49. Epstein SK, Ciubotaru RL, Wong JB. Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation. *Chest.* 1997;112:186-92.
50. Pawar M, Mehta Y, Khurana P, Chaudhary A, Kulkarni V, Trehan N. Ventilator-associated pneumonia: Incidence, risk factors, outcome, and microbiology. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2003;17:22-8.
51. Nava S, Bruschi C, Rubini F, Palo A, Iotti G, Braschi A. Respiratory response and inspiratory effort during pressure support ventilation in COPD patients. *Intensive Care Med.* 1995;21:871-9.

52. Ely EW, Meade MO, Haponik EF, Kollef MH, Cook DJ, Guyatt GH, et al. Mechanical ventilator weaning protocols driven by nonphysician health-care professionals: evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2001;120:454S-63S.
53. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, Burke HL, Smith AC, Kelly PT, et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med*. 1996;335:1864-9.
54. Kollef MH, Shapiro SD, Silver P, St John RE, Prentice D, Sauer S, et al. A randomized, controlled trial of protocol-directed versus physician-directed weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 1997;25:567-74.
55. Marelich GP, Murin S, Battistella F, Inciardi J, Vierra T, Roby M. Protocol weaning of mechanical ventilation in medical and surgical patients by respiratory care practitioners and nurses: effect on weaning time and incidence of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2000;118:459-67.
56. Esteban A, Alía I, Gordo F, Fernández R, Solsona JF, Vallverdú I, et al. Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-tube or pressure support ventilation. The Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:459-65.
57. Esteban A, Alía I, Tobin MJ, Gil A, Gordo F, Vallverdú I, et al. Effect of spontaneous breathing trial duration on outcome of attempts to discontinue mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:512-8.
58. Perren A, Domenighetti G, Mauri S, Genini F, Vizzardì N. Protocol-directed weaning from mechanical ventilation: clinical outcome in patients randomized for a 30-min or 120-min trial with pressure support ventilation. *Intensive Care Med*. 2002;28:1058-63.
59. Díaz Lobato S, Mayoralas Alises S. Modern Non-Invasive Mechanical Ventilation Turns 25. *Arch Bronconeumol Engl Ed*. 2013;49:475-9.

60. McCurdy B. Noninvasive Positive Pressure Ventilation for Acute Respiratory Failure Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Ont Health Technol Assess Ser.* 2012;12:1-102.
61. Sinuff T, Keenan SP, Department of Medicine, McMaster University. Clinical practice guideline for the use of noninvasive positive pressure ventilation in COPD patients with acute respiratory failure. *J Crit Care.* 2004;19:82-91.
62. Barbé F, Togores B, Rubí M, Pons S, Maimó A, Agustí AG. Noninvasive ventilatory support does not facilitate recovery from acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 1996;9:1240-5.
63. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2000;355:1931-5.
64. Martin TJ, Hovis JD, Costantino JP, Bierman MI, Donahoe MP, Rogers RM, et al. A randomized, prospective evaluation of noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:807-13.
65. Bardi G, Pierotello R, Desideri M, Valdisserri 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.
66. Plant PK, Owen JL, Parrott S, Elliott MW. Cost effectiveness of ward based non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: economic analysis of randomised controlled trial. *BMJ.* 2003;326:956.
67. Fernández Guerra J, López-Campos Bodineau JL, Perea-Milla López E, Pons Pellicer J, Rivera Irigoín R, Moreno Arrastio LF. [Non invasive ventilation for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis]. *Med Clin (Barc).* 2003;120:281-6.

68. Mirambeaux Villalona R, Mayoralas Alises S, Díaz Lobato S. Resolution of Obstructive Atelectasis With Non-Invasive Mechanical Ventilation. Arch Bronconeumol. 2014;50:452-3.
69. Roberts CM, Stone RA, Buckingham RJ, Pursey NA, Lowe D, National Chronic Obstructive Pulmonary Disease Resources and Outcomes Project implementation group. Acidosis, non-invasive ventilation and mortality in hospitalised COPD exacerbations. Thorax. 2011;66:43-8.
70. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure | Thorax [Internet]. [citado 21 de enero de 2020]. Disponible en: <https://thorax.bmj.com/content/57/3/192>
71. 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;55:819-25.
72. Ambrosino N, Vaghegini G. Non-invasive ventilation in exacerbations of COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2007;2:471-6.
73. Nava S, Ceriana P. Causes of failure of noninvasive mechanical ventilation. Respir Care. 2004;49:295-303.
74. Miller D, Fraser K, Murray I, Thain G, Currie GP. Predicting survival following non-invasive ventilation for hypercapnic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Int J Clin Pract. 2012;66:434-7.
75. Hore CT. Non-invasive positive pressure ventilation in patients with acute respiratory failure. Emerg Med Fremantle WA. 2002;14:281-95.
76. Manual de Procedimientos SEPAR, 16. by SEPAR - Issuu [Internet]. [citado 23 de enero de 2020]. Disponible en: <https://issuu.com/separ/docs/procedimientos16?mode=window&backgroundColor=%23222222>

77. Roberts CM, Lopez-Campos JL, Pozo-Rodriguez F, Hartl S, European COPD Audit team. European hospital adherence to GOLD recommendations for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation admissions. *Thorax*. 2013;68:1169-71.
78. López-Campos JL, Hartl S, Pozo-Rodriguez F, Roberts CM, European COPD Audit team. Variability of hospital resources for acute care of COPD patients: the European COPD Audit. *Eur Respir J*. 2014;43:754-62.
79. Carpe-Carpe B, Hernando-Arizaleta L, Ibáñez-Pérez MC, Palomar-Rodríguez JA, Esquinas-Rodríguez AM. Evolution of the use of noninvasive mechanical ventilation in chronic obstructive pulmonary disease in a Spanish region, 1997-2010. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:330-6.
80. Lopez-Campos JL, Garcia Polo C, Leon Jimenez A, Arnedillo A, Gonzalez-Moya E, Fenandez Berni JJ. Staff training influence on non-invasive ventilation outcome for acute hypercapnic respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis Arch Monaldi Mal Torace*. 2006;65:145-51.
81. Sumner K, Yadegafar G. The utility and futility of non-invasive ventilation in non-designated areas: can critical care outreach nurses influence practice? *Intensive Crit Care Nurs*. 2011;27:211-7.
82. Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet Lond Engl*. 2009;374:250-9.
83. Doherty MJ, Greenstone MA. Survey of non-invasive ventilation (NIPPV) in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the UK. *Thorax*. 1998;53:863-6.
84. Respiratory Intermediate (High Dependency) Unit Care in Europe: Models of Service Provision - PubMed [Internet]. [citado 23 de enero de 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11665505-respiratory-intermediate-high-dependency-unit-care-in-europe-models-of-service-provision/>

85. The Evolution of Acute Renal Failure, 1956-1988 - PubMed [Internet]. [citado 23 de enero de 2020]. Disponible en: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2109333-the-evolution-of-acute-renal-failure-1956-1988/?from\\_single\\_result=The+evolution+of+acute+renal+failure%2C+1956-1988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2109333-the-evolution-of-acute-renal-failure-1956-1988/?from_single_result=The+evolution+of+acute+renal+failure%2C+1956-1988)
86. Schaefer JH, Jochimsen F, Keller F, Wegscheider K, Distler A. Outcome prediction of acute renal failure in medical intensive care. *Intensive Care Med.* 1991;17:19-24.
87. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units--causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med.* 1996;24:192-8.
88. Paganini EP, Tapolyai M, Goormastic M, Halstenberg W, Kozlowski L, Leblanc M, et al. Establishing a dialysis therapy/patient outcome link in intensive care unit acute dialysis for patients with acute renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1996;28:S81-9.
89. Kresse S, Schlee H, Deuber HJ, Koall W, Osten B. Influence of renal replacement therapy on outcome of patients with acute renal failure. *Kidney Int.* 1999;56:S75-8.
90. A Prospective, Multicenter Study of the Epidemiology, Management, and Outcome of Severe Acute Renal Failure in a "Closed" ICU System | American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine [Internet]. [citado 23 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/ajrccm.162.1.9907016>
91. Fiaccadori E, Maggiore U, Lombardi M, Leonardi S, Rotelli C, Borghetti A. Predicting patient outcome from acute renal failure comparing three general severity of illness scoring systems. *Kidney Int.* 2000;58:283-92.

92. Silvester W, Bellomo R, Cole L. Epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia. *Crit Care Med.* 2001;29:1910-5.
93. Mehta RL, Pascual MT, Gruta CG, Zhuang S, Chertow GM. Refining predictive models in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2002;13:1350-7.
94. Liaño F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int.* 1996;50:811-8.
95. Chertow GM, Lazarus JM, Paganini EP, Allgren RL, Lafayette RA, Sayegh MH. Predictors of mortality and the provision of dialysis in patients with acute tubular necrosis. The Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *J Am Soc Nephrol JASN.* 1998;9:692-8.
96. Guerin C, Girard R, Selli JM, Perdrix JP, Ayzac L. Initial versus delayed acute renal failure in the intensive care unit. A multicenter prospective epidemiological study. Rhône-Alpes Area Study Group on Acute Renal Failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:872-9.
97. de Mendonça A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, et al. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med.* 2000;26:915-21.
98. Acute Renal Failure in Critically Ill Patients: A Multinational, Multicenter Study | Acute Kidney Injury | JAMA | JAMA Network [Internet]. [citado 23 de enero de 2020]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/201386>
99. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993;270:2957-63.

100. Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2000;356:26-30.
101. Schiff H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med*. 2002;346:305-10.
102. Bouman CSC, Oudemans-Van Straaten HM, Tijssen JGP, Zandstra DF, Kesecioglu J. Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial. *Crit Care Med*. 2002;30:2205-11.
103. Hamel MB, Phillips RS, Davis RB, Desbiens N, Connors AF, Teno JM, et al. Outcomes and cost-effectiveness of initiating dialysis and continuing aggressive care in seriously ill hospitalized adults. SUPPORT Investigators. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments. *Ann Intern Med*. 1997;127:195-202.
104. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, Leblanc M, Griffin M, Ramakrishnan N, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2002;28:29-37.
105. Phu NH, Hien TT, Mai NTH, Chau TTH, Chuong LV, Loc PP, et al. Hemofiltration and peritoneal dialysis in infection-associated acute renal failure in Vietnam. *N Engl J Med*. 2002;347:895-902.
106. Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, Pahl M, Pascual MT, Farkas A, et al. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int*. 2001;60:1154-63.
107. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 15 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28128970>

108. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 15 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11081531>
109. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 15 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25323230>
110. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 15 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21680942>
111. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstruct... - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 15 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25878028>
112. Blood eosinophil guided prednisolone therapy for exacerbations of COPD: a further analysis. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 15 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24925917>
113. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 15 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22447964>
114. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a dou... - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 15 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28385353>
115. Characterization of COPD Patients Treated with Inhaled Triple Therapy Containing Inhaled Corticosteroids [ICS], Long-Acting Beta2-Agonists [LABA], and Long-Acting Muscarinic Antagonists [LAMA] in the UK | C22. COPD

- PHENOTYPES [Internet]. [citado 15 de enero de 2020]. Disponible en: [https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1\\_MeetingAbstracts.A4986](https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1_MeetingAbstracts.A4986)
116. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, Christenson SA, Couper D, Curtis JL, et al. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *N Engl J Med*. 2016;374:1811-21.
117. Clinical and Radiologic Disease in Smokers With Normal Spirometry. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 15 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26098755>
118. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 15 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20884729>
119. Characteristics and outcomes of chronic obstructive pulmonary disease in never smokers in Denmark: a prospective population study. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 15 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24461615>
120. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ*. 1991;303:671-5.
121. Todisco T, de Benedictis FM, Iannacci L, Baglioni S, Eslami A, Todisco E, et al. Mild prematurity and respiratory functions. *Eur J Pediatr*. 1993;152:55-8.
122. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 16 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17765525>

123. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax*. 2005;60:851-8.
124. Kohansal R, Martinez-Cambor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:3-10.
125. Raad D, Gaddam S, Schunemann HJ, Irani J, Abou Jaoude P, Honeine R, et al. Effects of water-pipe smoking on lung function: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2011;139:764-74.
126. She J, Yang P, Wang Y, Qin X, Fan J, Wang Y, et al. Chinese water-pipe smoking and the risk of COPD. *Chest*. 2014;146:924-31.
127. Günen H, Tarraf H, Nemati A, Al Ghobain M, Al Mutairi S, Aoun Bacha Z. Waterpipe tobacco smoking. *Tuberk Ve Toraks*. 2016;64:94-6.
128. Tan WC, Lo C, Jong A, Xing L, Fitzgerald MJ, Vollmer WM, et al. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2009;180:814-20.
129. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, Lam TH, Lam KH, Miller MR, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet Lond Engl*. 2007;370:751-7.
130. Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 16 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7663813>
131. Paulin LM, Diette GB, Blanc PD, Putcha N, Eisner MD, Kanner RE, et al. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:557-65.

132. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:693-718.
133. Orozco-Levi M, Garcia-Aymerich J, Villar J, Ramírez-Sarmiento A, Antó JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2006;27:542-6.
134. Gan WQ, FitzGerald JM, Carlsten C, Sadatsafavi M, Brauer M. Associations of ambient air pollution with chronic obstructive pulmonary disease hospitalization and mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:721-7.
135. Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet Lond Engl*. 2005;366:104-6.
136. Zhou Y, Zou Y, Li X, Chen S, Zhao Z, He F, et al. Lung Function and Incidence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease after Improved Cooking Fuels and Kitchen Ventilation: A 9-Year Prospective Cohort Study. *PLoS Med* [Internet]. 2014 [citado 16 de enero de 2020];11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3965383/>
137. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest*. 2004;126:59-65.
138. Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST, Speizer FE, van der Lende R. The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to respiratory symptoms in a random population sample. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136:62-8.
139. Hoppers JJ, Postma DS, Rijcken B, Weiss ST, Schouten JP. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2000;356:1313-7.
140. Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, Wise RA. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in

- smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:1802-11.
141. de Marco R, Accordini S, Marcon A, Cerveri I, Antó JM, Gislason T, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:891-7.
142. Drummond MB, Kirk GD. HIV-associated obstructive lung diseases: insights and implications for the clinician. *Lancet Respir Med*. 2014;2:583-92.
143. Menezes AMB, Hallal PC, Perez-Padilla R, Jardim JRB, Muiño A, Lopez MV, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J*. 2007;30:1180-5.
144. Jordan TS, Spencer EM, Davies P. Tuberculosis, bronchiectasis and chronic airflow obstruction. *Respirol Carlton Vic*. 2010;15:623-8.
145. Byrne AL, Marais BJ, Mitnick CD, Lecca L, Marks GB. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2015;32:138-46.
146. Alberti C, Brun-Buisson C, Chevret S, Antonelli M, Goodman SV, Martin C, et al. Systemic inflammatory response and progression to severe sepsis in critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:461-8.
147. Restrepo MI, Jorgensen JH, Mortensen EM, Anzueto A. Severe community-acquired pneumonia: current outcomes, epidemiology, etiology, and therapy. *Curr Opin Infect Dis*. 2001;14:703-9.
148. Dremsizov T, Clermont G, Kellum JA, Kalassian KG, Fine MJ, Angus DC. Severe sepsis in community-acquired pneumonia: when does it happen, and do systemic inflammatory response syndrome criteria help predict course? *Chest*. 2006;129:968-78.

149. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801-10.
150. Rhodes A, Phillips G, Beale R, Cecconi M, Chiche JD, De Backer D, et al. The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPReSS study). *Intensive Care Med*. 2015;41:1620-8.
151. Noritomi DT, Ranzani OT, Monteiro MB, Ferreira EM, Santos SR, Leibel F, et al. Implementation of a multifaceted sepsis education program in an emerging country setting: clinical outcomes and cost-effectiveness in a long-term follow-up study. *Intensive Care Med*. 2014;40:182-91.
152. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:762-74.
153. Singanayagam A, Chalmers JD. Severity assessment scores to guide empirical use of antibiotics in community acquired pneumonia. *Lancet Respir Med*. 2013;1:653-62.
154. Capelastegui A, España PP, Quintana JM, Areitio I, Gorordo I, Egurrola M, et al. Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2006;27:151-7.
155. Bauer TT, Ewig S, Marre R, Suttorp N, Welte T, CAPNETZ Study Group. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med*. 2006;260:93-101.
156. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009;64 Suppl 3:iii1-55.

157. Treatment of acute decompensated heart failure: Components of therapy - UpToDate [Internet]. [citado 16 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-acute-decompensated-heart-failure-components-of-therapy>
158. Long-term prognosis of acute pulmonary oedema--an ominous outcome. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 16 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10856726>
159. Messerli FH, Bangalore S, Makani H, Rimoldi SF, Allemann Y, White CJ, et al. Flash pulmonary oedema and bilateral renal artery stenosis: the Pickering syndrome. *Eur Heart J.* 2011;32:2231-5.
160. Krum H, Abraham WT. Heart failure. *Lancet Lond Engl.* 2009;373:941-55.
161. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012;33:1787-847.
162. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005;26:384-416.
163. Dworzynski K, Roberts E, Ludman A, Mant J, Guideline Development Group of the National Institute for Health and Care Excellence. Diagnosing and managing acute heart failure in adults: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2014;349:g5695.
164. Beasley R, Chien J, Douglas J, Eastlake L, Farah C, King G, et al. Thoracic Society of Australia and New Zealand oxygen guidelines for acute oxygen use in adults: «Swimming between the flags». *Respirol Carlton Vic.* 2015;20:1182-91.

165. Coons JC, McGraw M, Murali S. Pharmacotherapy for acute heart failure syndromes. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 2011;68:21-35.
166. Heart Failure Society of America, Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail.* 2010;16:e1-194.
167. Sjöberg F, Singer M. The medical use of oxygen: a time for critical reappraisal. *J Intern Med.* 2013;274:505-28.
168. Ho KM, Wong K. A comparison of continuous and bi-level positive airway pressure non-invasive ventilation in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. *Crit Care Lond Engl.* 2006;10:R49.
169. Li H, Hu C, Xia J, Li X, Wei H, Zeng X, et al. A comparison of bilevel and continuous positive airway pressure noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Am J Emerg Med.* 2013;31:1322-7.
170. Purvey M, Allen G. Managing acute pulmonary oedema. *Aust Prescr.* 2017;40:59-63.
171. Bosomworth J. Rural treatment of acute cardiogenic pulmonary edema: applying the evidence to achieve success with failure. *Can J Rural Med Off J Soc Rural Physicians Can J Can Med Rurale J Off Soc Med Rurale Can.* 2008;13:121-8.
172. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FSF. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003;326:185.
173. Masip J, Roque M, Sánchez B, Fernández R, Subirana M, Expósito JA. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2005;294:3124-30.

174. Antonelli M, Conti G, Esquinas A, Montini L, Maggiore SM, Bello G, et al. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2007;35:18-25.
175. Walkey AJ, Wiener RS. Use of noninvasive ventilation in patients with acute respiratory failure, 2000-2009: a population-based study. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10:10-7.
176. Demoule A, Chevret S, Carlucci A, Kouatchet A, Jaber S, Meziani F, et al. Changing use of noninvasive ventilation in critically ill patients: trends over 15 years in francophone countries. *Intensive Care Med*. 2016;42:82-92.
177. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307:2526-33.
178. Rittayamai N, Brochard L. Recent advances in mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 2015;24:132-40.
179. Lemiale V, Resche-Rigon M, Mokart D, Pène F, Rabbat A, Kouatchet A, et al. Acute respiratory failure in patients with hematological malignancies: outcomes according to initial ventilation strategy. A groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique (Grrr-OH) study. *Ann Intensive Care*. 2015;5:28.
180. Azoulay E, Mokart D, Pène F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium--a groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013;31:2810-8.
181. Gristina GR, Antonelli M, Conti G, Ciarlone A, Rogante S, Rossi C, et al. Noninvasive versus invasive ventilation for acute respiratory failure in patients

- with hematologic malignancies: a 5-year multicenter observational survey. *Crit Care Med.* 2011;39:2232-9.
182. Depuydt PO, Benoit DD, Roosens CD, Offner FC, Noens LA, Decruyenaere JM. The impact of the initial ventilatory strategy on survival in hematological patients with acute hypoxemic respiratory failure. *J Crit Care.* 2010;25:30-6.
183. Rana S, Jenad H, Gay PC, Buck CF, Hubmayr RD, Gajic O. Failure of non-invasive ventilation in patients with acute lung injury: observational cohort study. *Crit Care Lond Engl.* 2006;10:R79.
184. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D. Role of noninvasive ventilation in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a proportion meta-analysis. *Respir Care.* 2010;55:1653-60.
185. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med.* 2012;38:1573-82.
186. Kangelaris KN, Ware LB, Wang CY, Janz DR, Zhuo H, Matthay MA, et al. Timing of Intubation and Clinical Outcomes in Adults With Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med.* 2016;44:120-9.
187. Carteaux G, Millán-Guilarte T, De Prost N, Razazi K, Abid S, Thille AW, et al. Failure of Noninvasive Ventilation for De Novo Acute Hypoxemic Respiratory Failure: Role of Tidal Volume. *Crit Care Med.* 2016;44:282-90.
188. Chawla R, Mansuriya J, Modi N, Pandey A, Juneja D, Chawla A, et al. Acute respiratory distress syndrome: Predictors of noninvasive ventilation failure and intensive care unit mortality in clinical practice. *J Crit Care.* 2016;31:26-30.
189. Mosier JM, Sakles JC, Whitmore SP, Hypes CD, Hallett DK, Hawbaker KE, et al. Failed noninvasive positive-pressure ventilation is associated with an increased risk of intubation-related complications. *Ann Intensive Care.* 2015;5:4.

190. Antonelli M, Conti G, Moro ML, Esquinas A, Gonzalez-Diaz G, Confalonieri M, et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med.* 2001;27:1718-28.
191. Hernu R, Wallet F, Thiollière F, Martin O, Richard JC, Schmitt Z, et al. An attempt to validate the modification of the American-European consensus definition of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome by the Berlin definition in a university hospital. *Intensive Care Med.* 2013;39:2161-70.
192. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Madotto F, Fan E, Brochard L, et al. Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:67-77.
193. Zhao X, Huang W, Li J, Liu Y, Wan M, Xue G, et al. Noninvasive Positive-Pressure Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome in Patients With Acute Pancreatitis: A Retrospective Cohort Study. *Pancreas.* 2016;45:58–63.
194. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2010;303:865-73.
195. Thille AW, Contou D, Fragnoli C, Córdoba-Izquierdo A, Boissier F, Brun-Buisson C. Non-invasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure: intubation rate and risk factors. *Crit Care Lond Engl.* 2013;17:R269.
196. Principi T, Pantanetti S, Catani F, Elisei D, Gabbanelli V, Pelaia P, et al. Noninvasive continuous positive airway pressure delivered by helmet in hematological malignancy patients with hypoxemic acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2004;30:147-50.
197. Spoletini G, Alotaibi M, Blasi F, Hill NS. Heated Humidified High-Flow Nasal Oxygen in Adults: Mechanisms of Action and Clinical Implications. *Chest.* 2015;148:253-61.

198. Parke RL, Eccleston ML, McGuinness SP. The effects of flow on airway pressure during nasal high-flow oxygen therapy. *Respir Care*. 2011;56:1151-5.
199. Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Effect of Noninvasive Ventilation Delivered by Helmet vs Face Mask on the Rate of Endotracheal Intubation in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315:2435-41.
200. Mesropian PD, Othersen J, Mason D, Wang J, Asif A, Mathew RO. Community-acquired acute kidney injury: A challenge and opportunity for primary care in kidney health. *Nephrol Carlton Vic*. 2016;21:729-35.
201. Sawhney S, Fluck N, Fraser SD, Marks A, Prescott GJ, Roderick PJ, et al. KDIGO-based acute kidney injury criteria operate differently in hospitals and the community-findings from a large population cohort. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2016;31:922-9.
202. Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, Zarbock A, Palevsky PM, Bagshaw SM, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14:607-25.
203. Hsu C-N, Chen H-L, Tain Y-L. Epidemiology and outcomes of community-acquired and hospital-acquired acute kidney injury in children and adolescents. *Pediatr Res*. 2018;83:622-9.
204. Macedo E, Cerdá J, Hingorani S, Hou J, Bagga A, Burdmann EA, et al. Recognition and management of acute kidney injury in children: The ISN 0by25 Global Snapshot study. *PLoS ONE [Internet]*. 2018 [citado 17 de enero de 2020];13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5929512/>
205. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2009;53:961-73.

206. Daher EF, Silva Junior GB, Santos SQ, R Bezerra CC, Diniz EJB, Lima RSA, et al. Differences in community, hospital and intensive care unit-acquired acute kidney injury: observational study in a nephrology service of a developing country. *Clin Nephrol*. 2012;78:449-55.
207. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2013;8:1482-93.
208. Chawla LS, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *Kidney Int*. 2012;82:516-24.
209. Coca SG. Long-term outcomes of acute kidney injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010;19:266-72.
210. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int*. 2012;81:442-8.
211. Mehta RL, Cerdá J, Burdmann EA, Tonelli M, García-García G, Jha V, et al. International Society of Nephrology's Oby25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *Lancet Lond Engl*. 2015;385:2616-43.
212. Mehta RL, Burdmann EA, Cerdá J, Feehally J, Finkelstein F, García-García G, et al. Recognition and management of acute kidney injury in the International Society of Nephrology Oby25 Global Snapshot: a multinational cross-sectional study. *Lancet Lond Engl*. 2016;387:2017-25.
213. Yang L, Xing G, Wang L, Wu Y, Li S, Xu G, et al. Acute kidney injury in China: a cross-sectional survey. *Lancet Lond Engl*. 2015;386:1465-71.
214. Feehally J. The ISN Oby25 Global Snapshot Study. *Ann Nutr Metab*. 2016;68 Suppl 2:29-31.

215. Perico N, Remuzzi G. Prevention programs for chronic kidney disease in low-income countries. *Intern Emerg Med*. 2016;11:385-9.
216. Wang Y, Wang J, Su T, Qu Z, Zhao M, Yang L, et al. Community-Acquired Acute Kidney Injury: A Nationwide Survey in China. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2017;69:647-57.
217. Chawla LS, Amdur RL, Shaw AD, Faselis C, Palant CE, Kimmel PL. Association between AKI and long-term renal and cardiovascular outcomes in United States veterans. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2014;9:448-56.
218. Leung KCW, Tonelli M, James MT. Chronic kidney disease following acute kidney injury-risk and outcomes. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9:77-85.
219. Macedo E, Garcia-Garcia G, Mehta RL, Rocco MV. International Society of Nephrology 0 by 25 Project: Lessons Learned. *Ann Nutr Metab*. 2019;74:45-50.
220. Jha V, Chugh KS. Community-acquired acute kidney injury in Asia. *Semin Nephrol*. 2008;28:330-47.
221. Emmett L, Tollitt J, McCorkindale S, Sinha S, Poulikakos D. The Evidence of Acute Kidney Injury in the Community and for Primary Care Interventions. *Nephron*. 2017;136.
222. Holmes J, Geen J, Phillips B, Williams JD, Phillips AO, Welsh AKI Steering Group. Community acquired acute kidney injury: findings from a large population cohort. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2017;110:741-6.
223. Inokuchi R, Hara Y, Yasuda H, Itami N, Terada Y, Doi K. Differences in characteristics and outcomes between community- and hospital-acquired acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nephrol*. 2017;88:167-82.
224. Murray CJL, Ezzati M, Flaxman AD, Lim S, Lozano R, Michaud C, et al. GBD 2010: design, definitions, and metrics. *Lancet Lond Engl*. 2012;380:2063-6.

225. GNI per capita, Atlas method (current US\$) | Data [Internet]. [citado 17 de enero de 2020]. Disponible en: <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GNP.PCAP.CD>
226. Sawhney S, Marks A, Fluck N, Levin A, McLernon D, Prescott G, et al. Post-discharge kidney function is associated with subsequent ten-year renal progression risk among survivors of acute kidney injury. *Kidney Int.* 2017;92:440-52.
227. Lewington AJP, Cerdá J, Mehta RL. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney Int.* 2013;84:457-67.
228. Coca SG, King JT, Rosenthal RA, Perkal MF, Parikh CR. The duration of postoperative acute kidney injury is an additional parameter predicting long-term survival in diabetic veterans. *Kidney Int.* 2010;78:926-33.
229. Amdur RL, Chawla LS, Amodeo S, Kimmel PL, Palant CE. Outcomes following diagnosis of acute renal failure in U.S. veterans: focus on acute tubular necrosis. *Kidney Int.* 2009;76:1089-97.
230. Hsu C, Chertow GM, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, Go AS. Nonrecovery of kidney function and death after acute on chronic renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2009;4:891-8.
231. Wald R, Quinn RR, Luo J, Li P, Scales DC, Mamdani MM, et al. Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA.* 2009;302:1179-85.
232. Wu V-C, Huang T-M, Lai C-F, Shiao C-C, Lin Y-F, Chu T-S, et al. Acute-on-chronic kidney injury at hospital discharge is associated with long-term dialysis and mortality. *Kidney Int.* 2011;80:1222-30.
233. Wu V-C, Wu C-H, Huang T-M, Wang C-Y, Lai C-F, Shiao C-C, et al. Long-term risk of coronary events after AKI. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2014;25:595-605.

234. Monseu M, Gand E, Saulnier P-J, Ragot S, Piguel X, Zaoui P, et al. Acute Kidney Injury Predicts Major Adverse Outcomes in Diabetes: Synergic Impact With Low Glomerular Filtration Rate and Albuminuria. *Diabetes Care*. 2015;38:2333-40.
235. Kellum JA, Chawla LS, Keener C, Singbartl K, Palevsky PM, Pike FL, et al. The Effects of Alternative Resuscitation Strategies on Acute Kidney Injury in Patients with Septic Shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:281-7.
236. Kellum JA, Sileanu FE, Bihorac A, Hoste EAJ, Chawla LS. Recovery after Acute Kidney Injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:784-91.
237. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2017;377:562-72.
238. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med*. 2013;369:2126-36.
239. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 2016;315:788-800.
240. Sud S, Friedrich JO, Taccone P, Polli F, Adhikari NKJ, Latini R, et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2010;36:585-99.
241. Mercat A, Richard J-CM, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl J-L, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299:646-55.
242. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*. 2012;122:2731-40.

243. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342:1301-8.
244. Famous KR, Delucchi K, Ware LB, Kangelaris KN, Liu KD, Thompson BT, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome Subphenotypes Respond Differently to Randomized Fluid Management Strategy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:331-8.
245. Calfee CS, Delucchi K, Parsons PE, Thompson BT, Ware LB, Matthay MA, et al. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2014;2:611-20.
246. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2004;351:327-36.
247. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med.* 2004;30:51-61.
248. Irish Critical Care Trials Group. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in Ireland: a prospective audit of epidemiology and management. *Crit Care Lond Engl.* 2008;12:R30.
249. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med.* 2005;353:1685-93.
250. Villar J, Blanco J, Añón JM, Santos-Bouza A, Blanch L, Ambrós A, et al. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med.* 2011;37:1932-41.

251. Markers of poor outcome in patients with acute hypoxemic respiratory failure. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 15 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24997724>
252. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368:2159-68.
253. Papazian L, Forel J-M, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2010;363:1107-16.
254. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2009;374:1351-63.
255. Needham DM, Yang T, Dinglas VD, Mendez-Tellez PA, Shanholtz C, Sevransky JE, et al. Timing of low tidal volume ventilation and intensive care unit mortality in acute respiratory distress syndrome. A prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191:177-85.
256. Fröhlich S, Murphy N, Doolan A, Ryan O, Boylan J. Acute respiratory distress syndrome: underrecognition by clinicians. *J Crit Care.* 2013;28:663-8.
257. Li G, Malinchoc M, Cartin-Ceba R, Venkata CV, Kor DJ, Peters SG, et al. Eight-year trend of acute respiratory distress syndrome: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:59-66.
258. Bersten AD, Edibam C, Hunt T, Moran J, Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian States. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:443-8.

259. Incidence of acute lung injury in the United States. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 15 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12794394>
260. Acute respiratory distress syndrome: underrecognition by clinicians and diagnostic accuracy of three clinical definitions. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 15 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16215375>
261. Validation of an electronic surveillance system for acute lung injury. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 15 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19280175>
262. Potential reasons why physicians underuse lung-protective ventilation: a retrospective cohort study using physician documentation. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 15 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18364057>
263. Underuse of lung protective ventilation: analysis of potential factors to explain physician behavior. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 15 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16424706>
264. Simvastatin in the acute respiratory distress syndrome. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 15 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25268516>
265. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 15 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25693014>
266. Steriade AT, Johari S, Sargarovschi N, Necula D, Tudose CE, Ionita D, et al. Predictors of outcome of noninvasive ventilation in severe COPD exacerbation. *BMC Pulm Med.* 2019;19:131.
267. Teboul J-L. Weaning-induced cardiac dysfunction: where are we today? *Intensive Care Med.* 2014;40:1069-79.

268. Vieira JM, Castro I, Curvello-Neto A, Demarzo S, Caruso P, Pastore L, et al. Effect of acute kidney injury on weaning from mechanical ventilation in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2007;35:184-91.
269. MDRD Study Equation [Internet]. National Kidney Foundation. 2015 [citado 17 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.kidney.org/content/mdrd-study-equation>
270. Messer B, Griffiths J, Baudouin SV. The prognostic variables predictive of mortality in patients with an exacerbation of COPD admitted to the ICU: an integrative review. *QJM Int J Med*. 2012;105:115-26.
271. Nevins ML, Epstein SK. Predictors of outcome for patients with COPD requiring invasive mechanical ventilation. *Chest*. 2001;119:1840-9.
272. Carratù P, Bonfitto P, Dragonieri S, Schettini F, Clemente R, Di Gioia G, et al. Early and late failure of noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease with acute exacerbation. *Eur J Clin Invest*. 2005;35:404-9.
273. Confalonieri M, Garuti G, Cattaruzza MS, Osborn JF, Antonelli M, Conti G, et al. A chart of failure risk for noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbation. *Eur Respir J*. 2005;25:348-55.
274. Davidson AC, Banham S, Elliott M, Kennedy D, Gelder C, Glossop A, et al. BTS/ICS guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults. *Thorax*. 2016;71 Suppl 2:ii1-35.
275. Phua J, Kong K, Lee KH, Shen L, Lim TK. Noninvasive ventilation in hypercapnic acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease vs. other conditions: effectiveness and predictors of failure. *Intensive Care Med*. 2005;31:533-9.
276. Dave C, Turner A, Thomas A, Beauchamp B, Chakraborty B, Ali A, et al. Utility of respiratory ward-based NIV in acidotic hypercapnic respiratory failure. *Respirol Carlton Vic*. 2014;19:1241-7.

277. Bumbacea D, Filip N, Valcu C, Radu D, Caciuloiu D, Ispas I, et al. Outcome of non-invasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure in the elderly. *Eur Respir J* [Internet]. 2014 [citado 28 de enero de 2020];44. Disponible en: [https://erj.ersjournals.com/content/44/Suppl\\_58/P2958](https://erj.ersjournals.com/content/44/Suppl_58/P2958)
278. Ongel EA, Karakurt Z, Salturk C, Takir HB, Burunsuzoglu B, Kargin F, et al. How do COPD comorbidities affect ICU outcomes? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:1187-96.
279. de Miguel Díez J, Chancafe Morgan J, Jiménez García R. The association between COPD and heart failure risk: a review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013;8:305-12.
280. Vallabhajosyula S, Sundaragiri PR, Kanmanthareddy A, Ahmed AA, Mahfood Haddad T, Rayes HAA, et al. Influence of Left Ventricular Hypertrophy on In-Hospital Outcomes in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *COPD*. 2016;13:712-7.
281. Nicolini A, Ferrera L, Santo M, Ferrari-Bravo M, Del Forno M, Scifò F. Failure of noninvasive ventilation during hypercapnic exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: the role of chronic kidney diseases. Authors' reply. *Pol Arch Med Wewn*. 2014;124:748-9.
282. Davies DM. British Thoracic Society NIV Audit 2013 (national audit period 1 February – 31 March 2013). :2.
283. Liu Y-J, Zhao J, Tang H. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure: a meta-analysis. *Clin Med*. 2016;16:514-23.
284. Keenan SP, Mehta S. Noninvasive ventilation for patients presenting with acute respiratory failure: the randomized controlled trials. *Respir Care*. 2009;54:116-26.
285. Uçgun I, Yildirim H, Metintaş M, Güntülü AK. The efficacy of non-invasive positive pressure ventilation in ARDS: a controlled cohort study. *Tuberk Ve Toraks*. 2010;58:16-24.

286. Zhu G, Wang D, Liu S, Jia M, Jia S. Efficacy and safety of noninvasive positive pressure ventilation in the treatment of acute respiratory failure after cardiac surgery. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126:4463-9.
287. Zhan Q, Sun B, Liang L, Yan X, Zhang L, Yang J, et al. Early use of noninvasive positive pressure ventilation for acute lung injury: a multicenter randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2012;40:455-60.
288. Yañez LJ, Yunge M, Emilfork M, Lapadula M, Alcántara A, Fernández C, et al. A prospective, randomized, controlled trial of noninvasive ventilation in pediatric acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2008;9:484-9.
289. De Santo LS, Bancone C, Santarpino G, Romano G, Della Corte A, Vicchio M, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for extubation failure after cardiac surgery: Pilot safety evaluation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137:342-6.
290. How should we monitor patients with acute respiratory failure treated with noninvasive ventilation? | European Respiratory Society [Internet]. [citado 18 de enero de 2020]. Disponible en: <https://err.ersjournals.com/content/27/148/170101>
291. Ozyilmaz E, Ugurlu AO, Nava S. Timing of noninvasive ventilation failure: causes, risk factors, and potential remedies. *BMC Pulm Med*. 2014;14:19.
292. Curtis JR, Cook DJ, Sinuff T, White DB, Hill N, Keenan SP, et al. Noninvasive positive pressure ventilation in critical and palliative care settings: understanding the goals of therapy. *Crit Care Med*. 2007;35:932-9.
293. (PDF) Changes in the practice of non-invasive ventilation in treating COPD patients over 8 years [Internet]. [citado 18 de enero de 2020]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/10866456\\_Changes\\_in\\_the\\_practice\\_of\\_non-invasive\\_ventilation\\_in\\_treating\\_COPD\\_patients\\_over\\_8\\_years](https://www.researchgate.net/publication/10866456_Changes_in_the_practice_of_non-invasive_ventilation_in_treating_COPD_patients_over_8_years)

294. Baumann HJ. The Where-to-Do-It of Noninvasive Ventilation Revisited. *Respir Care*. 2015;60:144-6.
295. Auriant I, Jallot A, Hervé P, Cerrina J, Le Roy Ladurie F, Fournier JL, et al. Noninvasive ventilation reduces mortality in acute respiratory failure following lung resection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1231-5.
296. Conti G, Antonelli M, Navalesi P, Rocco M, Bui M, Spadetta G, et al. Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med*. 2002;28:1701-7.
297. Iapichino G, Corbella D, Minelli C, Mills GH, Artigas A, Edbooke DL, et al. Reasons for refusal of admission to intensive care and impact on mortality. *Intensive Care Med*. 2010;36:1772-9.
298. Samuelson KAM. Unpleasant and pleasant memories of intensive care in adult mechanically ventilated patients--findings from 250 interviews. *Intensive Crit Care Nurs*. 2011;27:76-84.
299. Brownlee S, Chalkidou K, Doust J, Elshaug AG, Glasziou P, Heath I, et al. Evidence for overuse of medical services around the world. *Lancet Lond Engl*. 2017;390:156-68.
300. Girou E, Schortgen F, Delclaux C, Brun-Buisson C, Blot F, Lefort Y, et al. Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA*. 2000;284:2361-7.
301. Increased Number and Expertise of Italian Respiratory High-Dependency Care Units: The Second National Survey | *Respiratory Care* [Internet]. [citado 18 de enero de 2020]. Disponible en: <http://rc.rcjournal.com/content/56/8/1100>
302. (PDF) The noninvasive respiratory care unit: Patterns of use and financial implications [Internet]. [citado 18 de enero de 2020]. Disponible en:

[https://www.researchgate.net/publication/21256635\\_The\\_noninvasive\\_respiratory\\_care\\_unit\\_Patterns\\_of\\_use\\_and\\_financial\\_implications](https://www.researchgate.net/publication/21256635_The_noninvasive_respiratory_care_unit_Patterns_of_use_and_financial_implications)

303. Nicolini A, Ferrari MB. Evaluation of a transcutaneous carbon dioxide monitor in patients with acute respiratory failure. *Ann Thorac Med.* 2011;6:217-20.
304. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 18 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8099639>
305. Farha S, Ghamra ZW, Hoisington ER, Butler RS, Stoller JK. Use of noninvasive positive-pressure ventilation on the regular hospital ward: experience and correlates of success. *Respir Care.* 2006;51:1237-43.
306. Lin S-M, Liu K-X, Lin Z-H, Lin P-H. Does high-flow nasal cannula oxygen improve outcome in acute hypoxemic respiratory failure? A systematic review and meta-analysis. *Respir Med.* 2017;131:58-64.
307. Hill NS. Where should noninvasive ventilation be delivered? *Respir Care.* 2009;54:62-70.
308. Ram FSF, Picot J, Lightowler J, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;CD004104.
309. Li X, Hassoun HT, Santora R, Rabb H. Organ crosstalk: the role of the kidney. *Curr Opin Crit Care.* 2009;15:481-7.
310. Murdaugh HV, Sieker HO, Manfredi F. Effect of altered intrathoracic pressure on renal hemodynamics, electrolyte excretion and water clearance. *J Clin Invest.* 1959;38:834-42.

311. Hall SV, Johnson EE, Hedley-Whyte J. Renal hemodynamics and function with continuous positive-pressure ventilation in dogs. *Anesthesiology*. 1974;41:452-61.
312. Kuiper JW, Groeneveld ABJ, Slutsky AS, Plötz FB. Mechanical ventilation and acute renal failure. *Crit Care Med*. 2005;33:1408-15.
313. Annat G, Viale JP, Bui Xuan B, Hadj Aissa O, Benzoni D, Vincent M, et al. Effect of PEEP ventilation on renal function, plasma renin, aldosterone, neurophysins and urinary ADH, and prostaglandins. *Anesthesiology*. 1983;58:136-41.
314. Sharkey null, Mulloy null, Long null, O'Neill null. The effect of continuous positive airway pressure (CPAP) on renal vascular resistance: the influence of renal denervation. *Crit Care Lond Engl*. 1999;3:33-7.
315. Sharkey RA, Mulloy EM, O'Neill SJ. The acute effects of oxygen and carbon dioxide on renal vascular resistance in patients with an acute exacerbation of COPD. *Chest*. 1999;115:1588-92.
316. Baudouin SV, Bott J, Ward A, Deane C, Moxham J. Short term effect of oxygen on renal haemodynamics in patients with hypoxaemic chronic obstructive airways disease. *Thorax*. 1992;47:550-4.
317. Hildebrandt W, Ottenbacher A, Schuster M, Swenson ER, Bärtzsch P. Diuretic effect of hypoxia, hypocapnia, and hyperpnea in humans: relation to hormones and O<sub>2</sub> chemosensitivity. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2000;88:599-610.
318. Höhne C, Boemke W, Schleyer N, Francis RC, Krebs MO, Kaczmarczyk G. Low sodium intake does not impair renal compensation of hypoxia-induced respiratory alkalosis. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2002;92:2097-104.
319. Höhne C, Krebs MO, Boemke W, Arntz E, Kaczmarczyk G. Evidence that the renin decrease during hypoxia is adenosine mediated in conscious dogs. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2001;90:1842-8.

320. Darmon M, Schortgen F, Leon R, Moutereau S, Mayaux J, Di Marco F, et al. Impact of mild hypoxemia on renal function and renal resistive index during mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2009;35:1031-8.
321. Ranieri VM, Giunta F, Suter PM, Slutsky AS. Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 2000;284:43-4.
322. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1999;282:54-61.
323. Liu KD, Glidden DV, Eisner MD, Parsons PE, Ware LB, Wheeler A, et al. Predictive and pathogenetic value of plasma biomarkers for acute kidney injury in patients with acute lung injury. *Crit Care Med.* 2007;35:2755-61.
324. Vivino G, Antonelli M, Moro ML, Cottini F, Conti G, Bufi M, et al. Risk factors for acute renal failure in trauma patients. *Intensive Care Med.* 1998;24:808-14.
325. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet Lond Engl.* 2001;357:911-6.
326. Rocha PN, Rocha AT, Palmer SM, Davis RD, Smith SR. Acute renal failure after lung transplantation: incidence, predictors and impact on perioperative morbidity and mortality. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2005;5:1469-76.
327. Lahoti A, Kantarjian H, Salahudeen AK, Ravandi F, Cortes JE, Faderl S, et al. Predictors and outcome of acute kidney injury in patients with acute myelogenous leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer.* 2010;116:4063-8.

328. Jung JY, Park BH, Hong S-B, Koh Y, Suh GY, Jeon K, et al. Acute kidney injury in critically ill patients with pandemic influenza A pneumonia 2009 in Korea: a multicenter study. *J Crit Care*. 2011;26:577-85.
329. O’Riordan A, Brummell Z, Sizer E, Auzinger G, Heaton N, O’Grady JG, et al. Acute kidney injury in patients admitted to a liver intensive therapy unit with paracetamol-induced hepatotoxicity. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2011;26:3501-8.
330. van den Akker JPC, Egal M, Groeneveld ABJ. Invasive mechanical ventilation as a risk factor for acute kidney injury in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl*. 2013;17:R98.
331. Ad-hoc working group of ERBP, Fliser D, Laville M, Covic A, Fouque D, Vanholder R, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2012;27:4263-72.
332. Závada J, Hoste E, Cartin-Ceba R, Calzavacca P, Gajic O, Clermont G, et al. A comparison of three methods to estimate baseline creatinine for RIFLE classification. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2010;25:3911-8.
333. Siew ED, Matheny ME, Ikizler TA, Lewis JB, Miller RA, Waitman LR, et al. Commonly used surrogates for baseline renal function affect the classification and prognosis of acute kidney injury. *Kidney Int*. 2010;77:536-42.
334. Vanoni NM, Carugati M, Borsa N, Sotgiu G, Saderi L, Gori A, et al. Management of Acute Respiratory Failure Due to Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review. *Med Sci [Internet]*. 2019 [citado 18 de enero de 2020];7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6359640/>

335. Al-Rajhi A, Murad A, Li PZ, Shahin J. Outcomes and predictors of failure of non-invasive ventilation in patients with community acquired pneumonia in the ED. *Am J Emerg Med.* 2018;36:347-51.
336. Cosentini R, Brambilla AM, Aliberti S, Bignamini A, Nava S, Maffei A, et al. Helmet continuous positive airway pressure vs oxygen therapy to improve oxygenation in community-acquired pneumonia: a randomized, controlled trial. *Chest.* 2010;138:114-20.
337. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2007;44 Suppl 2:S27-72.
338. Keenan SP, Sinuff T, Burns KEA, Muscedere J, Kutsogiannis J, Mehta S, et al. Clinical practice guidelines for the use of noninvasive positive-pressure ventilation and noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 2011;183:E195-214.
339. Confalonieri M, Potena A, Carbone G, Porta RD, Tolley EA, Umberto Meduri G. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1585-91.
340. Carron M, Freo U, Zorzi M, Ori C. Predictors of failure of noninvasive ventilation in patients with severe community-acquired pneumonia. *J Crit Care.* 2010;25:540.e9-14.
341. Noninvasive pressure support ventilation in non-COPD patients with acute cardiogenic pulmonary edema and severe community-acquired pneumonia: acute... - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 18 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12209269>
342. Murad A, Li PZ, Dial S, Shahin J. The role of noninvasive positive pressure ventilation in community-acquired pneumonia. *J Crit Care.* 2015;30:49-54.

343. Nicolini A, Piroddi IMG, Barlascini C, Senarega R. Predictors of Non-Invasive Ventilation Failure in Severe Respiratory Failure Due to Community Acquired Pneumonia. *Tanaffos*. 2014;13:20-8.
344. Nicolini A, Ferraioli G, Ferrari-Bravo M, Barlascini C, Santo M, Ferrera L. Early non-invasive ventilation treatment for respiratory failure due to severe community-acquired pneumonia. *Clin Respir J*. 2016;10:98-103.
345. Jolliet P, Abajo B, Pasquina P, Chevrolet JC. Non-invasive pressure support ventilation in severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2001;27:812-21.
346. Brambilla AM, Prina E, Ferrari G, Bozzano V, Ferrari R, Groff P, et al. Non-invasive positive pressure ventilation in pneumonia outside Intensive Care Unit: An Italian multicenter observational study. *Eur J Intern Med*. 2019;59:21-6.
347. Roca O, Messika J, Caralt B, García-de-Acilu M, Sztrymf B, Ricard J-D, et al. Predicting success of high-flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxemic respiratory failure: The utility of the ROX index. *J Crit Care*. 2016;35:200-5.
348. Kang BJ, Koh Y, Lim C-M, Huh JW, Baek S, Han M, et al. Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive Care Med*. 2015;41:623-32.
349. Pascual FE, Matthay MA, Bacchetti P, Wachter RM. Assessment of prognosis in patients with community-acquired pneumonia who require mechanical ventilation. *Chest*. 2000;117:503-12.
350. Tejerina E, Frutos-Vivar F, Restrepo MI, Anzueto A, Palizas F, González M, et al. Prognosis factors and outcome of community-acquired pneumonia needing mechanical ventilation. *J Crit Care*. 2005;20:230-8.

351. Wu CL, Lin FJ, Lee SY, Lee CH, Peng MJ, Chen PJ, et al. Early evolution of arterial oxygenation in severe community-acquired pneumonia: a prospective observational study. *J Crit Care*. 2007;22:129-36.
352. Lee JH, Ryu YJ, Chun EM, Chang JH. Outcomes and prognostic factors for severe community-acquired pneumonia that requires mechanical ventilation. *Korean J Intern Med*. 2007;22:157-63.
353. Clinical characteristics and outcomes of patients with 2009 influenza A(H1N1) virus infection with respiratory failure requiring mechanical ventila... - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 18 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20688465>
354. Cillóniz C, Polverino E, Ewig S, Aliberti S, Gabarrús A, Menéndez R, et al. Impact of age and comorbidity on cause and outcome in community-acquired pneumonia. *Chest*. 2013;144:999-1007.
355. Faverio P, Aliberti S, Bellelli G, Suigo G, Lonni S, Pesci A, et al. The management of community-acquired pneumonia in the elderly. *Eur J Intern Med*. 2014;25:312-9.
356. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001;286:1754-8.
357. Chon GR, Lim C-M, Koh Y, Hong S-B. Analysis of systemic corticosteroid usage and survival in patients requiring mechanical ventilation for severe community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother*. 2011;17:449-55.
358. Torres A, Sibila O, Ferrer M, Polverino E, Menendez R, Mensa J, et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:677-86.

359. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot J-P, Siami S, et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med*. 2018;378:809-18.
360. Ramírez P, Ferrer M, Martí V, Reyes S, Martínez R, Menéndez R, et al. Inflammatory biomarkers and prediction for intensive care unit admission in severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med*. 2011;39:2211-7.
361. Menéndez R, Martínez R, Reyes S, Mensa J, Filella X, Marcos MA, et al. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2009;64:587-91.
362. Bordon J, Aliberti S, Fernandez-Botran R, Uriarte SM, Rane MJ, Duvvuri P, et al. Understanding the roles of cytokines and neutrophil activity and neutrophil apoptosis in the protective versus deleterious inflammatory response in pneumonia. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2013;17:e76-83.
363. Blasi F, Tarsia P, Aliberti S. Strategic targets of essential host-pathogen interactions. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2005;72:9-25.
364. Contrasting inflammatory responses in severe and non-severe community-acquired pneumonia. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 18 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24557760>
365. Bordon JM, Fernandez-Botran R, Wiemken TL, Peyrani P, Uriarte SM, Arnold FW, et al. Bacteremic pneumococcal pneumonia: clinical outcomes and preliminary results of inflammatory response. *Infection*. 2015;43:729-38.
366. Miyashita N, Obase Y, Ouchi K, Kawasaki K, Kawai Y, Kobashi Y, et al. Clinical features of severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in adults admitted to an intensive care unit. *J Med Microbiol*. 2007;56:1625-9.
367. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical

- determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34:1589-96.
368. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med.* 2014;42:1749-55.
369. Bordon J, Aliberti S, Duvvuri P, Wiemken T, Peyrani P, Natividad I, et al. Early administration of the first antimicrobials should be considered a marker of optimal care of patients with community-acquired pneumonia rather than a predictor of outcomes. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* 2013;17:e293-298.
370. Aliberti S, Brambilla AM, Chalmers JD, Cilloniz C, Ramirez J, Bignamini A, et al. Phenotyping community-acquired pneumonia according to the presence of acute respiratory failure and severe sepsis. *Respir Res.* 2014;15:27.
371. Kolditz M, Ewig S, Klapdor B, Schütte H, Winning J, Rupp J, et al. Community-acquired pneumonia as medical emergency: predictors of early deterioration. *Thorax.* 2015;70:551-8.
372. Tseng J-S, Chan M-C, Hsu J-Y, Kuo BI-T, Wu C-L. Procalcitonin is a valuable prognostic marker in ARDS caused by community-acquired pneumonia. *Respirol Carlton Vic.* 2008;13:505-9.
373. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997;336:243-50.
374. Subbe CP, Kruger M, Rutherford P, Gemmel L. Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. *QJM Mon J Assoc Physicians.* 2001;94:521-6.

375. Yang Y, Xie J, Guo F, Longhini F, Gao Z, Huang Y, et al. Combination of C-reactive protein, procalcitonin and sepsis-related organ failure score for the diagnosis of sepsis in critical patients. *Ann Intensive Care*. 2016;6:51.
376. Panitchote A, Mehkri O, Hastings A, Hanane T, Demirjian S, Torbic H, et al. Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2019 [citado 18 de enero de 2020];9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6603088/>
377. Fuhrman DY, Kane-Gill S, Goldstein SL, Priyanka P, Kellum JA. Acute kidney injury epidemiology, risk factors, and outcomes in critically ill patients 16-25 years of age treated in an adult intensive care unit. *Ann Intensive Care*. 2018;8:26.
378. Xu X, Nie S, Liu Z, Chen C, Xu G, Zha Y, et al. Epidemiology and Clinical Correlates of AKI in Chinese Hospitalized Adults. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2015;10:1510-8.
379. Hsu CY, Ordoñez JD, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Go AS. The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008;74:101-7.
380. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*. 2015;41:1411-23.
381. Melin J, Hellberg O, Akyürek LM, Källskog O, Larsson E, Fellström BC. Ischemia causes rapidly progressive nephropathy in the diabetic rat. *Kidney Int*. 1997;52:985-91.
382. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am J Med*. 2008;121:219-25.
383. Husain-Syed F, Slutsky AS, Ronco C. Lung–Kidney Cross-Talk in the Critically Ill Patient. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:402-14.

384. Soto GJ, Frank AJ, Christiani DC, Gong MN. Body mass index and acute kidney injury in the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2012;40:2601-8.
385. Cruz-Lagunas A, Jiménez-Alvarez L, Ramírez G, Mendoza-Milla C, García-Sancho MC, Avila-Moreno F, et al. Obesity and pro-inflammatory mediators are associated with acute kidney injury in patients with A/H1N1 influenza and acute respiratory distress syndrome. *Exp Mol Pathol.* 2014;97:453-7.
386. Lombardi R, Nin N, Peñuelas O, Ferreiro A, Rios F, Marin MC, et al. Acute Kidney Injury in Mechanically Ventilated Patients: The Risk Factor Profile Depends on the Timing of Aki Onset. *Shock Augusta Ga.* 2017;48:411-7.
387. Kuiper JW, Vaschetto R, Della Corte F, Plötz FB, Groeneveld ABJ. Bench-to-bedside review: Ventilation-induced renal injury through systemic mediator release--just theory or a causal relationship? *Crit Care Lond Engl.* 2011;15:228.
388. Liu KD, Thompson BT, Ancukiewicz M, Steingrub JS, Douglas IS, Matthay MA, et al. Acute kidney injury in patients with acute lung injury: impact of fluid accumulation on classification of acute kidney injury and associated outcomes. *Crit Care Med.* 2011;39:2665-71.
389. Wang N, Jiang L, Zhu B, Wen Y, Xi X-M, Beijing Acute Kidney Injury Trial (BAKIT) Workgroup. Fluid balance and mortality in critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter prospective epidemiological study. *Crit Care Lond Engl.* 2015;19:371.
390. Salahuddin N, Sammani M, Hamdan A, Joseph M, Al-Nemary Y, Alquaiz R, et al. Fluid overload is an independent risk factor for acute kidney injury in critically ill patients: results of a cohort study. *BMC Nephrol [Internet].* 2017 [citado 18 de enero de 2020];18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5286805/>
391. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Ronco C, Bellomo R. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6:107-15.

392. Ruan S-Y, Huang T-M, Wu H-Y, Wu H-D, Yu C-J, Lai M-S. Inhaled nitric oxide therapy and risk of renal dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Lond Engl*. 2015;19:137.
393. Ruan S-Y, Wu H-Y, Lin H-H, Wu H-D, Yu C-J, Lai M-S. Inhaled nitric oxide and the risk of renal dysfunction in patients with acute respiratory distress syndrome: a propensity-matched cohort study. *Crit Care [Internet]*. 2016 [citado 18 de enero de 2020];20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5131425/>
394. Pickering JW, Endre ZH. Back-calculating baseline creatinine with MDRD misclassifies acute kidney injury in the intensive care unit. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2010;5:1165-73.
395. Panitchote A, Mehkri O, Hastings A, Hanane T, Demirjian S, Torbic H, et al. Clinical predictors of renal non-recovery in acute respiratory distress syndrome. *BMC Nephrol*. 2019;20:255.
396. Ali T, Khan I, Simpson W, Prescott G, Townend J, Smith W, et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2007;18:1292-8.
397. Bouchard J, Acharya A, Cerda J, Maccariello ER, Madarasu RC, Tolwani AJ, et al. A Prospective International Multicenter Study of AKI in the Intensive Care Unit. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2015;10:1324-31.
398. Schetz M, Gunst J, De Vlieger G, Van den Berghe G. Recovery from AKI in the critically ill: potential confounders in the evaluation. *Intensive Care Med*. 2015;41:1648-57.
399. Long TE, Sigurdsson MI, Sigurdsson GH, Indridason OS. Improved long-term survival and renal recovery after acute kidney injury in hospitalized patients: A 20 year experience. *Nephrol Carlton Vic*. 2016;21:1027-33.
400. Federspiel CK, Itenov TS, Mehta K, Hsu RK, Bestle MH, Liu KD. Duration of acute kidney injury in critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 2018;8:30.

401. Hessey E, Ali R, Dorais M, Morissette G, Pizzi M, Rink N, et al. Renal Function Follow-Up and Renal Recovery After Acute Kidney Injury in Critically Ill Children. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* 2017;18:733-40.
402. Wonnacott A, Meran S, Amphlett B, Talabani B, Phillips A. Epidemiology and outcomes in community-acquired versus hospital-acquired AKI. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2014;9:1007-14.
403. Srisawat N, Wen X, Lee M, Kong L, Elder M, Carter M, et al. Urinary biomarkers and renal recovery in critically ill patients with renal support. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2011;6:1815-23.
404. Fluid overload at initiation of renal replacement therapy is associated with lack of renal recovery in patients with acute kidney injury. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 18 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21856761>
405. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2007;2:431-9.
406. Bonnassieux M, Duclos A, Schneider AG, Schmidt A, Bénard S, Cancalon C, et al. Renal Replacement Therapy Modality in the ICU and Renal Recovery at Hospital Discharge. *Crit Care Med.* 2018;46:e102-10.
407. Fiorentino M, Tohme FA, Wang S, Murugan R, Angus DC, Kellum JA. Long-term survival in patients with septic acute kidney injury is strongly influenced by renal recovery. *PLoS One.* 2018;13:e0198269.
408. Domenech P, Perez T, Saldarini A, Uad P, Musso CG. Kidney-lung pathophysiological crosstalk: its characteristics and importance. *Int Urol Nephrol.* 2017;49:1211-5.
409. Clark EG, Bagshaw SM. Unnecessary renal replacement therapy for acute kidney injury is harmful for renal recovery. *Semin Dial.* 2015;28:6-11.

410. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstädt H, et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315:2190-9.
411. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Verney C, Pons B, et al. Timing of Renal Support and Outcome of Septic Shock and Acute Respiratory Distress Syndrome. A Post Hoc Analysis of the AKIKI Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198:58-66.
412. Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, Hernu R, Montini F, Bruyère R, et al. Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. *N Engl J Med*. 2018;379:1431-42.
413. Wald R, Shariff SZ, Adhikari NKJ, Bagshaw SM, Burns KEA, Friedrich JO, et al. The association between renal replacement therapy modality and long-term outcomes among critically ill adults with acute kidney injury: a retrospective cohort study\*. *Crit Care Med*. 2014;42:868-77.
414. Liang KV, Sileanu FE, Clermont G, Murugan R, Pike F, Palevsky PM, et al. Modality of RRT and Recovery of Kidney Function after AKI in Patients Surviving to Hospital Discharge. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2016;11:30-8.
415. Truche A-S, Darmon M, Bailly S, Clec'h C, Dupuis C, Misset B, et al. Continuous renal replacement therapy versus intermittent hemodialysis in intensive care patients: impact on mortality and renal recovery. *Intensive Care Med*. 2016;42:1408-17.
416. Xu X-P, Zhang X-C, Hu S-L, Xu J-Y, Xie J-F, Liu S-Q, et al. Noninvasive Ventilation in Acute Hypoxemic Nonhypercapnic Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2017;45:e727-33.
417. Cabrini L, Landoni G, Oriani A, Plumari VP, Nobile L, Greco M, et al. Noninvasive ventilation and survival in acute care settings: a comprehensive systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med*. 2015;43:880-8.

418. Liu Q, Gao Y, Chen R, Cheng Z. Noninvasive ventilation with helmet versus control strategy in patients with acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Crit Care* [Internet]. 2016 [citado 29 de octubre de 2018];20. Disponible en: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-016-1449-4>
419. Brambilla AM, Aliberti S, Prina E, Nicoli F, Del Forno M, Nava S, et al. Helmet CPAP vs. oxygen therapy in severe hypoxemic respiratory failure due to pneumonia. *Intensive Care Med*. 2014;40:942-9.
420. Squadrone V, Massaia M, Bruno B, Marmont F, Falda M, Bagna C, et al. Early CPAP prevents evolution of acute lung injury in patients with hematologic malignancy. *Intensive Care Med*. 2010;36:1666-74.
421. Jaber S, Lescot T, Futier E, Paugam-Burtz C, Seguin P, Ferrandiere M, et al. Effect of Noninvasive Ventilation on Tracheal Reintubation Among Patients With Hypoxemic Respiratory Failure Following Abdominal Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315:1345-53.
422. Villar J, Fernández RL, Ambrós A, Parra L, Blanco J, Domínguez-Berrot AM, et al. A clinical classification of the acute respiratory distress syndrome for predicting outcome and guiding medical therapy\*. *Crit Care Med*. 2015;43:346-53.
423. Stéphan F, Barrucand B, Petit P, Rézaiguia-Delclaux S, Médard A, Delannoy B, et al. High-Flow Nasal Oxygen vs Noninvasive Positive Airway Pressure in Hypoxemic Patients After Cardiothoracic Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;313:2331-9.
424. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Arabi Y, Apezteguía C, González M, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med*. 2004;350:2452-60.
425. Kate RJ, Perez RM, Mazumdar D, Pasupathy KS, Nilakantan V. Prediction and detection models for acute kidney injury in hospitalized older adults. *BMC*

- Med Inform Decis Mak [Internet]. 2016 [citado 18 de enero de 2020];16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4812614/>
426. Fortescue EB, Bates DW, Chertow GM. Predicting acute renal failure after coronary bypass surgery: cross-validation of two risk-stratification algorithms. *Kidney Int.* 2000;57:2594-602.
427. Waikar SS, Curhan GC, Ayanian JZ, Chertow GM. Race and mortality after acute renal failure. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2007;18:2740-8.
428. Eriksen BO, Hoff KRS, Solberg S. Prediction of acute renal failure after cardiac surgery: retrospective cross-validation of a clinical algorithm. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2003;18:77-81.
429. Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD, Chawla LS, Parikh CR, Thakar CV, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2013;61:649-72.
430. Kane-Gill SL, Sileanu FE, Murugan R, Trietley GS, Handler SM, Kellum JA. Risk factors for acute kidney injury in older adults with critical illness: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2015;65:860-9.
431. Cristianini N, Shawe-Taylor J. An Introduction to Support Vector Machines and Other Kernel-based Learning Methods [Internet]. Cambridge Core. 2000 [citado 18 de enero de 2020]. Disponible en: </core/books/an-introduction-to-support-vector-machines-and-other-kernelbased-learning-methods/A6A6F4084056A4B23F88648DDBFDD6FC>
432. Quinlan JR. C4.5: programs for machine learning. San Francisco, CA, USA: Morgan Kaufmann Publishers Inc.; 1993.
433. Lewis DD. Naive (Bayes) at forty: The independence assumption in information retrieval. En: Nédellec C, Rouveirol C, editores. *Machine Learning: ECML-98.* Berlin, Heidelberg: Springer; 1998. p. 4-15. (Lecture Notes in Computer Science).

434. Dietterich TG. Ensemble Methods in Machine Learning. En: Multiple Classifier Systems [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2000 [citado 18 de enero de 2020]. p. 1-15. Disponible en: [http://link.springer.com/10.1007/3-540-45014-9\\_1](http://link.springer.com/10.1007/3-540-45014-9_1)
435. Hall M, Frank E, Holmes G, Pfahringer B, Reutemann P, Witten I. The WEKA data mining software: An update. *SIGKDD Explor Newsl.* 2008;11:10-8.
436. Kim WH, Lee SM, Choi JW, Kim EH, Lee JH, Jung JW, et al. Simplified clinical risk score to predict acute kidney injury after aortic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013;27:1158-66.
437. McMahon GM, Zeng X, Waikar SS. A risk prediction score for kidney failure or mortality in rhabdomyolysis. *JAMA Intern Med.* 2013;173:1821-8.
438. Mehta RH, Grab JD, O'Brien SM, Bridges CR, Gammie JS, Haan CK, et al. Bedside tool for predicting the risk of postoperative dialysis in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation.* 2006;114:2208-16; quiz 2208.
439. Murff HJ, FitzHenry F, Matheny ME, Gentry N, Kotter KL, Crimin K, et al. Automated identification of postoperative complications within an electronic medical record using natural language processing. *JAMA.* 2011;306:848-55.
440. Go AS, Parikh CR, Ikizler TA, Coca S, Siew ED, Chinchilli VM, et al. The assessment, serial evaluation, and subsequent sequelae of acute kidney injury (ASSESS-AKI) study: design and methods. *BMC Nephrol.* 2010;11:22.
441. Matheny ME, Miller RA, Ikizler TA, Waitman LR, Denny JC, Schildcrout JS, et al. Development of inpatient risk stratification models of acute kidney injury for use in electronic health records. *Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak.* 2010;30:639-50.
442. STERIADE AT, DAVIDOIU A, AFRASINEI A, TUDOSE C, RADU D, NECULA D, et al. Predictors of Long-term Mortality after Hospitalization for Severe COPD Exacerbation. *Mædica.* 2019;14:86-92.

443. GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov\_WMS.pdf [Internet]. [citado 18 de enero de 2020]. Disponible en: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov\\_WMS.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf)
444. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochoa R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:925-31.
445. Roche N, Zureik M, Soussan D, Neukirch F, Perrotin D, Urgence BPCO (COPD Emergency) Scientific Committee. Predictors of outcomes in COPD exacerbation cases presenting to the emergency department. *Eur Respir J*. 2008;32:953-61.
446. Soler J, Sánchez L, Latorre M, Alamar J, Román P, Perpiñá M. [The impact of COPD on hospital resources: the specific burden of COPD patients with high rates of hospitalization]. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:375-81.
447. Hartl S, Lopez-Campos JL, Pozo-Rodriguez F, Castro-Acosta A, Studnicka M, Kaiser B, et al. Risk of death and readmission of hospital-admitted COPD exacerbations: European COPD Audit. *Eur Respir J*. 2016;47:113-21.
448. Connors AF, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:959-67.
449. Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, Mutlu LC, Gulbas G, Pehlivan E, et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J*. 2005;26:234-41.
450. Crinion S, Cotter O, Kennedy B, O'Connor B, Curran DR, McCormack S, et al. COPD exacerbations -- a comparison of Irish data with European data from the ERS COPD Audit. *Ir Med J*. 2013;106:268, 270-2.

451. Groenewegen KH, Schols AMWJ, Wouters EFM. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest*. 2003;124:459-67.
452. Hardinge M, Annandale J, Bourne S, Cooper B, Evans A, Freeman D, et al. British Thoracic Society guidelines for home oxygen use in adults. *Thorax*. 2015;70 Suppl 1:i1-43.
453. Efficacy of long-term noninvasive positive pressure ventilation in stable hypercapnic COPD patients with respiratory failure: a meta-analysis of ra... - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 18 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29066879>
454. Murphy PB, Rehal S, Arbane G, Bourke S, Calverley PMA, Crook AM, et al. Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317:2177-86.
455. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013;309:71-82.
456. Guo Y, Zhang T, Wang Z, Yu F, Xu Q, Guo W, et al. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A dose-response meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e4225.
457. Baughman P, Marott JL, Lange P, Martin CJ, Shankar A, Petsonk EL, et al. Combined effect of lung function level and decline increases morbidity and mortality risks. *Eur J Epidemiol*. 2012;27:933-43.
458. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, Hart CL, Gillis CR, Hawthorne VM. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ*. 1996;313:711-5; discussion 715-716.

459. Singanayagam A, Schembri S, Chalmers JD. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10:81-9.
460. Piquet J, Chavaillon J-M, David P, Martin F, Blanchon F, Roche N, et al. High-risk patients following hospitalisation for an acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J*. 2013;42:946-55.
461. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32:962-9.
462. Navaneethan SD, Schold JD, Huang H, Nakhoul G, Jolly SE, Arrigain S, et al. Mortality Outcomes of Patients with Chronic Kidney Disease and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Nephrol*. 2016;43:39-46.
463. Ai-Ping C, Lee K-H, Lim T-K. In-hospital and 5-year mortality of patients treated in the ICU for acute exacerbation of COPD: a retrospective study. *Chest*. 2005;128:518-24.
464. Alaithan AM, Memon JI, Rehmani RS, Qureshi AA, Salam A. Chronic obstructive pulmonary disease: hospital and intensive care unit outcomes in the Kingdom of Saudi Arabia. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:819-23.
465. Breen D, Churches T, Hawker F, Torzillo PJ. Acute respiratory failure secondary to chronic obstructive pulmonary disease treated in the intensive care unit: a long term follow up study. *Thorax*. 2002;57:29-33.
466. Hill AT, Hopkinson RB, Stableforth DE. Ventilation in a Birmingham intensive care unit 1993-1995: outcome for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 1998;92:156-61.
467. Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, Zimmerman JE, Knaus WA. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 1995;274:1852-7.

468. Berkus J, Nolin T, Mårdh C, Karlström G, Walther SM, Swedish Intensive Care Registry. Characteristics and long-term outcome of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of cases in the Swedish Intensive Care Registry during 2002-2006. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008;52:759-65.
469. Afessa B, Morales LJ, Scanlon PD, Peters SG. Prognostic factors, clinical course, and hospital outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease admitted to an intensive care unit for acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 2002;30:1610-5.
470. Khilnani G, Banga A, Sharma S. Predictors of mortality of patients with acute respiratory failure secondary to chronic obstructive pulmonary disease admitted to an intensive care unit: A one year study. *BMC Pulm Med.* 2004;4:12.
471. Raurich JM, Pérez J, Ibáñez J, Roig S, Batle S. In-hospital and 2-year survival of patients treated with mechanical ventilation for acute exacerbation of COPD. *Arch Bronconeumol.* 2004;40:295-300.
472. Gudmundsson G, Ulrik CS, Gislason T, Lindberg E, Brøndum E, Bakke P, et al. Long-term survival in patients hospitalized for chronic obstructive pulmonary disease: a prospective observational study in the Nordic countries. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7:571-6.
473. Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1986;133:14-20.
474. Incalzi RA, Capparella O, Gemma A, Landi F, Bruno E, Di Meo F, et al. The interaction between age and comorbidity contributes to predicting the mortality of geriatric patients in the acute-care hospital. *J Intern Med.* 1997;242:291-8.
475. Rieves RD, Bass D, Carter RR, Griffith JE, Norman JR. Severe COPD and acute respiratory failure. Correlates for survival at the time of tracheal intubation. *Chest.* 1993;104:854-60.

476. Metnitz PGH, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2002;30:2051-8.
477. Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, Mortis G, Fick GH, Mucenski M, et al. Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. *Crit Care Lond Engl*. 2005;9:R700-709.
478. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;294:813-8.
479. Nisula S, Kaukonen K-M, Vaara ST, Korhonen A-M, Poukkanen M, Karlsson S, et al. Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study. *Intensive Care Med*. 2013;39:420-8.
480. Hoste EAJ, Doom S, De Waele J, Delrue LJ, Defreyne L, Benoit DD, et al. Epidemiology of contrast-associated acute kidney injury in ICU patients: a retrospective cohort analysis. *Intensive Care Med*. 2011;37:1921-31.
481. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, et al. Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis. *N Engl J Med*. 2012;367:124-34.
482. Hepokoski M, Englert JA, Baron RM, Crotty-Alexander LE, Fuster MM, Beitler JR, et al. Ventilator-induced lung injury increases expression of endothelial inflammatory mediators in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017;312:F654-60.
483. Pinsky MR, Desmet JM, Vincent JL. Effect of positive end-expiratory pressure on right ventricular function in humans. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146:681-7.

484. Pannu N, Mehta RL. Effect of mechanical ventilation on the kidney. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2004;18:189-203.
485. Marquez JM, Douglas ME, Downs JB, Wu WH, Mantini EL, Kuck EJ, et al. Renal function and cardiovascular responses during positive airway pressure. *Anesthesiology.* 1979;50:393-8.
486. Kramer AA, Postler G, Salhab KF, Mendez C, Carey LC, Rabb H. Renal ischemia/reperfusion leads to macrophage-mediated increase in pulmonary vascular permeability. *Kidney Int.* 1999;55:2362-7.
487. Deng J, Hu X, Yuen PST, Star RA. Alpha-melanocyte-stimulating hormone inhibits lung injury after renal ischemia/reperfusion. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:749-56.
488. Hassoun HT, Lie ML, Grigoryev DN, Liu M, Tuder RM, Rabb H. Kidney ischemia-reperfusion injury induces caspase-dependent pulmonary apoptosis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009;297:F125-137.
489. Hassoun HT, Grigoryev DN, Lie ML, Liu M, Cheadle C, Tuder RM, et al. Ischemic acute kidney injury induces a distant organ functional and genomic response distinguishable from bilateral nephrectomy. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007;293:F30-40.
490. Farge D, De la Coussaye JE, Beloucif S, Fratacci MD, Payen DM. Interactions between hemodynamic and hormonal modifications during PEEP-induced antidiuresis and antinatriuresis. *Chest.* 1995;107:1095-100.
491. Jacob LP, Chazalet JJ, Payen DM, Villiers SM, Boudaoud S, Teillac P, et al. Renal hemodynamic and functional effect of PEEP ventilation in human renal transplantations. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:103-7.
492. Koyner JL, Murray PT. Mechanical ventilation and the kidney. *Blood Purif.* 2010;29:52-68.

493. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43:304-77.
494. du Cheyron D. Lung injury and renal failure: from protective ventilation to renal protection. *Crit Care Med.* 2005;33:1460-1.
495. Cortjens B, Royakkers AANM, Determann RM, van Suijlen JDE, Kamphuis SS, Foppen J, et al. Lung-protective mechanical ventilation does not protect against acute kidney injury in patients without lung injury at onset of mechanical ventilation. *J Crit Care.* 2012;27:261-7.
496. Lombardi R, Nin N, Lorente JA, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Hurtado J, et al. An Assessment of the Acute Kidney Injury Network Creatinine-Based Criteria in Patients Submitted to Mechanical Ventilation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:1547-55.
497. Tomii K, Seo R, Tachikawa R, Harada Y, Murase K, Kaji R, et al. Impact of noninvasive ventilation (NIV) trial for various types of acute respiratory failure in the emergency department; decreased mortality and use of the ICU. *Respir Med.* 2009;103:67-73.
498. Pacilli AMG, Valentini I, Carbonara P, Marchetti A, Nava S. Determinants of noninvasive ventilation outcomes during an episode of acute hypercapnic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease: the effects of comorbidities and causes of respiratory failure. *BioMed Res Int.* 2014;2014:976783.
499. Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J.* 2017;50.

## **XI - ANEXOS**



## ANEXO 1: ARTÍCULO CIENTIFICO

**ARTÍCULO ORIGINAL**

MORTALIDAD Y FRACASO RENAL AGUDO EN PACIENTES CON  
VENTILACIÓN NO INVASIVA

**CÉSAR CINESI GÓMEZ<sup>1</sup>, MARTÍN VIGIL VELIS<sup>1</sup>, MARINA M. ANTONIO  
GONZALEZ<sup>2</sup>, JUANA M. SERRANO NAVARRO<sup>2</sup>, MARÍA JOSÉ RICO  
LLEDÓ<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud, Universidad Católica de Murcia (UCAM), <sup>2</sup>Hospital General Universitario Reina Sofía, Servicio Murciano de Salud, Murcia, España

**Título abreviado:**

MORTALIDAD Y FRACASO RENAL EN PACIENTES CON VENTILACIÓN NO  
INVASIVA

**Dirección postal:** César Cinesi Gómez, Subdirección General de Asistencia Sanitaria (Servicio Murciano de Salud), Avenida Central 7, Edificio Habitamia, Espinardo, CP 30100, Murcia, España

e-mail: cesarcinesi@gmail.com

### Resumen

El objetivo principal fue determinar la mortalidad a los 90 días en pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos, que precisaron ventilación mecánica no invasiva como tratamiento de insuficiencia respiratoria aguda y que desarrollaron fracaso renal agudo.

Desarrollamos un estudio prospectivo observacional, obteniendo datos clínicos y analíticos de pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Reina Sofía, que precisaron de ventilación mecánica no invasiva, desde el 1 de enero 2013 al 31 de diciembre de 2015. Se definió como fracaso renal agudo al incremento de creatinina sérica  $> 0.3$  mg/dl a las 48 horas con respecto al basal. Los pacientes fueron seguidos durante 90 días.

Se analizaron 221 pacientes, 65 (29.4%) presentaron fracaso renal agudo y 156 (70.6%) función renal normal. La mortalidad global a los 90 días fue de 44 (19.9%). En el grupo del fracaso renal agudo fue de 33 (51.6%), siendo de 11 (7.1%) en los pacientes sin fracaso renal agudo (RR 7.340; IC 95%: 3.974-13.559.  $p < 0.001$ ). La estancia hospitalaria ( $24.18 \pm 24.12$  con fracaso renal agudo vs.  $21.47 \pm 20.68$ ;  $p = 0.429$ ), la estancia en la unidad de cuidados intensivos ( $10.89 \pm 14.41$  con fracaso renal agudo vs.  $7.27 \pm 9.58$ ;  $p = 0.357$ ) y los días de ventilación mecánica no invasiva ( $3.36 \pm 2.97$  con fracaso renal agudo vs.  $2.69 \pm 1.88$ ;  $p = 0.569$ ) no se vieron afectados por la presencia del fracaso renal agudo. Como conclusión, la presencia de fracaso renal agudo es un factor independiente de mortalidad en los pacientes que presentan insuficiencia respiratoria aguda con necesidad de ventilación mecánica no invasiva.

**Palabras clave:** insuficiencia respiratoria aguda, fracaso renal agudo, ventilación mecánica no invasiva, unidad de cuidados intensivos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, edema agudo de pulmón

### Abstract

#### Mortality and acute kidney injury in patients with noninvasive ventilation

The main objective was to determine the 90-day mortality in patients admitted to an intensive care unit, who required noninvasive ventilation as treatment for acute respiratory failure and who developed acute kidney injury.

We developed a prospective observational study, obtaining clinical and analytical data of patients admitted to the intensive care unit of the Hospital Reina Sofía, who required noninvasive ventilation, from January 1, 2013 to December 31, 2015. It was defined as acute kidney injury to the increase of serum creatinine  $> 0.3$  mg/dl at 48 hours with respect to the baseline. The patients were followed for 90 days.

We analyzed 221 patients, 65 (29.4%) presented acute kidney injury and 156 (70.6%) normal renal function. Overall mortality at 90 days was 44 (19.9%). In the group of acute kidney injury was 33 (51.6%), being 11 (7.1%) in patients without acute kidney injury (RR 7.340, 95% CI: 3.974-13.559,  $p < 0.001$ ). Hospital stay ( $24.18 \pm 24.12$  with acute kidney injury vs.  $21.47 \pm 20.68$ ,  $p = 0.429$ ), stay in the intensive care unit ( $10.89 \pm 14.41$  with acute kidney injury vs.  $7.27 \pm 9.58$ ,  $p = 0.357$ ) and days of non-invasive ventilation ( $3.36 \pm 2.97$  with acute kidney injury vs.  $2.69 \pm 1.88$ ,  $p = 0.569$ ) were not affected by the presence of acute kidney injury. In conclusion, the presence of acute kidney injury is an independent factor of mortality in patients with acute respiratory failure requiring noninvasive ventilation.

**Key words:** acute respiratory failure, acute kidney injury, noninvasive ventilation, intensive care unit, chronic obstructive pulmonary disease, acute pulmonary edema

El fracaso renal agudo (FRA) es un síndrome clínico, secundario a múltiples etiologías, que se caracteriza por un deterioro brusco de la función renal<sup>1-3</sup>. Se sabe que la presencia de FRA además de prolongar la estancia hospitalaria y elevar costes, es un factor independiente de mortalidad temprana y tardía<sup>4,5</sup>.

La asociación de fracaso renal y el fallo respiratorio esta descrito por múltiples mecanismos de interrelación compleja, aunque el entendimiento de sus relaciones causales no está del todo claro, es evidente que existe una relación bidireccional deletérea entre el fracaso renal y el pulmonar. Una terapia ventilatoria perjudicial puede producir lesiones pulmonares que liberen mediadores inflamatorios en el pulmón y al translocarse a la circulación sistémica llegar a producir disfunción renal<sup>6-11</sup>.

La aparición de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) ha supuesto un cambio radical en la insuficiencia respiratoria aguda (IRA) al disminuir el riesgo de complicaciones añadidas a la intubación orotraqueal, como la neumonía asociada a ventilación mecánica invasiva (VMI), la debilidad del paciente crítico, las lesiones inducidas por ventilación mecánica, etc<sup>12</sup>. Su utilización es cada vez más extendida, sobre todo en pacientes añosos en los que se decide no adoptar medidas agresivas con orden de no intubar<sup>13</sup>.

La frecuencia respiratoria, la escala de Glasgow, el pH y las escalas de gravedad, como el APACHE o el SOFA<sup>14,15</sup>, son los factores pronósticos clásicos de la VMNI. Sin embargo, en los estudios actuales no se incluye el FRA, únicamente dentro de las propias escalas de gravedad. Por lo tanto, el objetivo de nuestro estudio es determinar la relación entre mortalidad a los 90 días de los pacientes sometidos a VMNI y que desarrollan un FRA.

### **Materiales y métodos**

Se diseñó un estudio prospectivo observacional realizado en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia que atiende a una población de 202 000 personas y que atendió a 1704 pacientes durante los años 2013-2015. El estudio se inició el 1 de enero del 2013 y finalizó el 31 de diciembre del 2015. Como en cualquier otro estudio observacional, no se realizó ninguna actuación terapéutica sobre los pacientes.

Se calculó el tamaño muestral para un 95% de confianza y con poder estadístico del 80%. Estimando una mortalidad del 3% en los pacientes sin fracaso renal agudo y de un 9% con fracaso renal agudo. Ajustado a pérdidas estimadas del 10% se obtuvo una "n" de 214 pacientes.

Se realizó una inclusión dinámica y consecutiva de los pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Los criterios de inclusión fueron mayores de 18 años que, durante el ingreso, precisaron VMNI por IRA de cualquier causa con fallo respiratorio agudo definido por  $PaO_2/FiO_2 < 300$ . Fueron excluidos aquellos con antecedentes de fracaso renal crónico en hemodiálisis y los que precisaron intubación orotraqueal con ventilación mecánica invasiva por fracaso precoz de la VMNI (menos 2 horas desde el inicio de la VMNI).

El estudio siguió las leyes y regulaciones vigentes. El tratamiento, comunicación y cesión de datos de carácter personal de los participantes se ajustó a la Ley Orgánica 15/1999, del 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

El objetivo principal del estudio fue determinar la mortalidad a los 90 días del inicio de la VMNI en los pacientes que desarrollaron FRA, definido como incremento de creatinina sérica mayor de al menos 0,3 mg/dl a las 48 horas con respecto al valor obtenido al ingreso, tomando de referencia la escala AKIN<sup>4</sup>.

En el estudio se eligieron varios objetivos secundarios: estancia hospitalaria, estancia en UCI, días de VMNI y mortalidad de acuerdo al diagnóstico. Se establecieron 4 grupos de diagnósticos: agudización de la EPOC, el edema agudo de pulmón (EAP), pacientes con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad exceptuando aquellos con neumonía y EPOC que se incluyeron en el primer grupo y otros diagnósticos no clasificables en los anteriores. Para poder diferenciar la IRA hipoxémica de hipercápnica, esta última fue definida en caso de cumplir los siguientes tres criterios:  $pH < 7,35$ , una  $pCO_2 > 45$  mm Hg y un gradiente alveolo-arterial menor de 25 mm Hg.

El seguimiento se realizó mediante contacto telefónico si hubiesen sido dados de alta a domicilio. Los datos clínicos relativos a los antecedentes personales y el diagnóstico final se obtuvieron de la historia clínica realizada por los médicos responsables. A pesar de ser un estudio observacional, se diseñó un protocolo de recogida de datos donde se involucró a los médicos del Servicio de Medicina Intensiva para la recolección de los datos exploratorios y analíticos necesarios para el estudio.

Para los cálculos estadísticos se empleó el programa "IBM SPSS Statistics" v-21.

Las variables cualitativas fueron descritas por sus valores absolutos y porcentajes; y las continuas por sus medias y desviaciones típicas. Además se comprobó el tipo de distribución mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Las diferencias entre variables cualitativas se establecieron mediante la "ji-cuadrado" o la "F" de Fisher; y para las cuantitativas se usó el test de "t" de Student o el de "U" de Mann-Whitney; además se calcularon los riesgos relativos con su IC95%. Para averiguar si existía asociación entre las variables cuantitativas y los diferentes grupos se utilizaron el test de ANOVA o el de Kruskal-Wallis según fuera preciso.

Para discriminar el poder de confusión de las variables se realizó una regresión de Cox en la que fueron introducidas, incluyendo además en el modelo los pacientes con FRA. La mortalidad acumulada fue estudiada mediante métodos de Kaplan-Meier. El nivel de significación aceptado fue el de  $p < 0.05$ .

### Resultados

Se incluyeron en el estudio 239 casos, de los cuales se excluyeron 7 (2.92%) por precisar hemodiálisis de manera crónica y 11 (4.60%) por fracaso precoz de la VMNI. Por tanto, se analizaron 221 casos (92.48%).

La prevalencia de pacientes con FRA fue de 65 (29.41%). Por tanto, 156 (70.58%) no presentaron FRA. Las características basales de variables cuantitativas comparando alteración de la función renal y función renal normal se muestran en la Tabla 1. Los datos basales cuantitativos con respecto al FRA se observan en la Tabla 2.

La mortalidad global a los 90 días fue de 44 (19.9%). En el grupo del fracaso renal agudo la mortalidad fue de 33 pacientes (51.6%), siendo de 11 (7.1%) en los pacientes sin fracaso renal agudo (RR 7.340; IC 95%: 3.974-13.559.  $p < 0.001$ ). La estancia hospitalaria ( $24.18 \pm 24.12$  con fracaso renal agudo vs.  $21.47 \pm 20.68$ ;  $p = 0.429$ ), la estancia en la unidad de cuidados intensivos ( $10.89 \pm 14.41$  con fracaso renal agudo vs.  $7.27 \pm 9.58$ ;  $p = 0.357$ ) y los días de ventilación mecánica no invasiva ( $3.36 \pm 2.97$  con fracaso renal agudo vs  $2.69 \pm 1.88$ ;  $p = 0.569$ ) no se vieron afectados por la presencia del fracaso renal agudo. (Tabla 3).

Cuando se realizó la comparación por grupos diagnósticos se obtuvo diferencias estadísticamente significativas en todos salvo en el grupo de "Otros" donde no hubo ningún fallecido.

La mortalidad en los pacientes con EPOC agudizado sin FRA fue del 3.3% (1 paciente), llegando al 55% (5 pacientes) en caso de FRA (RR 16.66; IC

95%: 2.25-124.8.  $p < 0.001$ ). En el caso de la neumonía, la mortalidad sin FRA fue del 17.3 % (9 pacientes), por un 65% (19 pacientes) con FRA (RR 3.785; IC 95%: 1.97-7.25.  $p < 0.001$ ). Finalmente, la mortalidad de los pacientes con EAP y sin FRA fue del 1.4% (1 paciente), por un 37.5% (9 pacientes) en el caso de FRA (RR 26.25; IC 95%: 3.50-196.5.  $p < 0.001$ ).

Un pH menor ( $7.25 \pm 0.11$  con FRA vs.  $7.29 \pm 0.12$ ;  $p = 0.02$ ), un ácido láctico mayor ( $2.77 \pm 2.33$  con FRA vs.  $2.13 \pm 1.90$ ;  $p = 0.03$ ) y una presión arterial media (PAM) más baja ( $81.78 \pm 19.49$  con FRA vs.  $93.84 \pm 24.36$ ;  $p < 0.001$ ) conlleva una mayor probabilidad de presentar FRA, siendo estadísticamente significativa.

En la regresión de Cox las variables que se mantuvieron estadísticamente significativas en el modelo fueron: escala de SOFA, la presencia de neumonía y el FRA como se expone en la Tabla 4. Si observamos las curvas de Kaplan-Meier (Fig.1), objetivamos que la supervivencia disminuye en los pacientes con FRA ( $p < 0.001$ ) y mayoritariamente en los primeros 20 días del ingreso.

### Discusión

Este estudio prospectivo investiga la asociación entre el FRA con la mortalidad en pacientes con IRA grave. La gravedad de la IRA, tanto hipoxémica como hipercápnica, viene dada por la necesidad de la aplicación de VMNI. La presencia de FRA se conoce como un factor independiente de mortalidad en asociación con diferentes grupos, pero cuando se presenta en el contexto de IRA grave y que precisan VMNI no hay evidencia suficiente de su relación<sup>1,5,16</sup>. Los resultados obtenidos indican una mayor mortalidad en los pacientes con FRA.

En el estudio de Lombardi y col.<sup>4</sup> se objetivó una mortalidad intrahospitalaria en pacientes con FRA y VMI del 55%. Esta mortalidad es similar a la hallada en nuestro estudio (51.6%). Sin embargo, la mortalidad entre ambos estudios en pacientes sin FRA difiere considerablemente (38% vs. 7.1% en nuestro estudio). Este hallazgo supone que en las personas sometidas a VMNI, incluso más manifiesto con respecto a la VMI, la ausencia de FRA es clave para la supervivencia.

La relación entre FRA, mortalidad y VMNI no ha sido estudiada de forma concreta. Solo un estudio realizado por nuestro grupo explora este campo<sup>16</sup>. El estudio clásico de Confalonieri y col.<sup>14</sup> no incluye el FRA. Sus factores pronósticos, que engloban el FRA, son el pH y la escala APACHE. En el análisis univariante de nuestro estudio, tanto el pH como el APACHE se comportan de forma similar al estudio de Confalonieri y col.<sup>14</sup>. Sin embargo, en la regresión de Cox el pH desaparece como variable independiente en favor del FRA. Este fenómeno se puede deber a que el pH depende tanto del problema

ventilatorio ( $p\text{CO}_2$ ) como el metabólico ( $\text{HCO}_3$ ). El bicarbonato está estrechamente relacionado con la función renal. En los estudios pronósticos de VMNI es frecuente el no estudiar de forma global el equilibrio ácido-base, no incluyendo el bicarbonato<sup>17-20</sup>.

Por lo tanto, hasta la fecha se ha relacionado únicamente la parte ventilatoria al pH, despreciando la parte metabólica. Nuestro estudio indica que son igual de importantes ambos componentes.

El estudio de Pacilli y col.<sup>15</sup> informa un 28.6% de fracaso en la VMNI de pacientes con exacerbación y con fracaso renal moderado o grave. Los pacientes con éxito de la VMNI presentan un 14.9% de fracaso renal. Nuestra investigación encuentra una mortalidad del 55.6% en aquellos con exacerbación de la EPOC. Esta diferencia puede vislumbrar la importancia del cambio de los niveles de creatinina por encima de los valores absolutos.

El diagnóstico de neumonía permanece como variable independiente de mortalidad. Estos pacientes se engloban, principalmente, en el concepto de fracaso respiratorio *de novo* y de la insuficiencia respiratoria hipoxémica. Es bien conocida la relación entre este tipo de pacientes y la alta tasa de fracasos de la VMNI<sup>21</sup>.

Dentro del análisis univariante destaca el comportamiento del ácido láctico y la PAM. Existen diferencias estadísticamente significativas entre estos factores y la presencia de FRA. Así, cifras más elevadas de lactato y menores de PAM se relacionan con una mayor prevalencia de FRA. Es lógico pensar que en los pacientes con hipoperfusión tisular (lactato alto y PAM más baja) se incremente el FRA. Por tanto, podría existir un sesgo entre estos factores y la mortalidad. La pregunta es sencilla: ¿es el FRA el factor que aumenta la mortalidad o es la hipoperfusión y el FRA un factor de confusión? La pregunta se responde gracias a la regresión de Cox, donde únicamente permanece el FRA. Es decir, la existencia de hipoperfusión tisular contribuye al FRA, pero es la existencia del propio FRA el que conlleva al aumento de la mortalidad.

La limitación principal de este estudio es la "n" relativamente pequeña, aunque se consiguió el número necesario según el cálculo del tamaño muestral. Es importante destacar las pocas pérdidas en el estudio y su carácter prospectivo. Además, se contó con un elevado porcentaje de pacientes críticos con FRA, lo que nos permitió valorar su comparación entre los grupos. Si bien es cierto que al estratificar por enfermedades el número de pacientes cae de forma marcada.

Este estudio es un punto de partida en la importancia que conlleva la existencia de FRA en los pacientes sometidos a VMNI. Quedan todavía muchas preguntas que responder, como determinar con más exactitud la relación del FRA dentro de cada afección, qué intervenciones pueden prevenir

el desarrollo de FRA o cómo detectar de forma más precoz la existencia de FRA.

Como conclusión de nuestro estudio podemos decir que la presencia de fracaso renal agudo es un factor independiente de mortalidad en los pacientes que presentan IRA con necesidad de VMNI.

**Agradecimientos:** A nuestros pacientes que día a día nos enseñan a ser mejores personas y profesionales.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

#### **Bibliografía**

1. Barrantes F, Tian J, Vazquez R, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Acute kidney injury criteria predict outcomes of critically ill patients. *Crit Care Med.* 2008;36:1397-403.
2. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care Lond Engl.* 2007;11:R31.
3. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care Lond Engl.* 2004;8:R204-212.
4. Lombardi R, Nin N, Lorente JA, et al. An Assessment of the Acute Kidney Injury Network Creatinine-Based Criteria in Patients Submitted to Mechanical Ventilation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:1547-55.
5. Chertow GM. Acute Kidney Injury, Mortality, Length of Stay, and Costs in Hospitalized Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3365-70.
6. du Cheyron D. Lung injury and renal failure: from protective ventilation to renal protection. *Crit Care Med.* 2005;33:1460-1.
7. Cortjens B, Royakkers AANM, Determann RM, et al. Lung-protective mechanical ventilation does not protect against acute kidney injury in patients without lung injury at onset of mechanical ventilation. *J Crit Care.* 2012;27:261-7.
8. Husain-Syed F, Slutsky AS, Ronco C. Lung-Kidney Cross-Talk in the Critically Ill Patient. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194:402-14.
9. Kuiper JW, Groeneveld ABJ, Slutsky AS, Plötz FB. Mechanical ventilation and acute renal failure. *Crit Care Med.* 2005;33:1408-15.

10. Koyner JL, Murray PT. Mechanical ventilation and the kidney. *Blood Purif.* 2010;29:52-68.
11. Murray PT. The kidney in respiratory failure and mechanical ventilation. *Contrib Nephrol.* 2010;165:159-65.
12. Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet Lond Engl.* 2009;374:250-9.
13. Scarpazza P, Incorvaia C, di Franco G, et al. Effect of noninvasive mechanical ventilation in elderly patients with hypercapnic acute-on-chronic respiratory failure and a do-not-intubate order. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2008;3:797-801.
14. Confalonieri M, Garuti G, Cattaruzza MS, et al. A chart of failure risk for noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbation. *Eur Respir J.* 2005;25:348-55.
15. Pacilli AMG, Valentini I, Carbonara P, Marchetti A, Nava S. Determinants of noninvasive ventilation outcomes during an episode of acute hypercapnic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease: the effects of comorbidities and causes of respiratory failure. *BioMed Res Int.* 2014:976783.
16. Gómez CC, Ruiz NT, Nicolás JAS, Zapata MP. Impact of Acute Kidney Injury on the Survival of Subjects Receiving Noninvasive Ventilation. *Int J Pul & Res Sci.* 2018; 2:555594.
17. Antro C, Merico F, Urbino R, Gai V. Non-invasive ventilation as a first-line treatment for acute respiratory failure: «real life» experience in the emergency department. *Emerg Med J EMJ.* 2005;22:772-7.
18. Tomii K, Seo R, Tachikawa R, et al. Impact of noninvasive ventilation (NIV) trial for various types of acute respiratory failure in the emergency department; decreased mortality and use of the ICU. *Respir Med.* 2009;103:67-73.
19. Phua J, Kong K, Lee KH, Shen L, Lim TK. Noninvasive ventilation in hypercapnic acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease vs. other conditions: effectiveness and predictors of failure. *Intensive Care Med.* 2005;31:533-9.
20. Fernández-Vivas M, González-Díaz G, Caturla-Such J, et al. [Use of non-invasive ventilation in acute respiratory failure. Multicenter study in intensive care units]. *Med Intensiva.* 2009;33:153-60.
21. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J.* 2017;50.

TABLA 1.- Características principales de variables cuantitativas de los pacientes con fracaso renal agudo\*

	Global (N = 221)	Sin Fracaso Renal Agudo (N = 156)	Con Fracaso Renal Agudo (N = 65)	Valor p**
Edad (años)	69.31 ± 14.7	68.78 ± 14.69	70.57 ± 14.80	0.41
Talla (centímetros)	166 ± 7.80	165.87 ± 7.57	166.65 ± 8.40	0.51
Peso (kg)	82.24 ± 21.34	80.88 ± 19.53	85.69 ± 25.23	0.14
Presión arterial media (cm Hg)	90.29 ± 23.64	93.84 ± 24.36	81.78 ± 19.49	<0.001
Frecuencia cardíaca (lpm)	98.86 ± 25.96	99.42 ± 25.95	97.51 ± 26.14	0.62
Frecuencia respiratoria	26.24 ± 7.58	26.18 ± 7.36	26.37 ± 8.15	0.86
SpO2 (%)	88.31 ± 8.19	87.81 ± 8.73	89.51 ± 6.65	0.16
pO2/FiO2	188.54 ± 62.5	187.32 ± 62.0	192.72 ± 64.2	0.50
FiO2***	0.37 ± 0.21	0.37 ± 0.21	0.36 ± 0.21	0.61
PH	7.28 ± 0.12	7.29 ± 0.12	7.25 ± 0.11	0.02
PCO2	56.85 ± 21.72	57.09 ± 22.16	56.28 ± 20.79	0.80
HCO3	25.99 ± 7.26	26.34 ± 7.09	25.17 ± 7.66	0.27
a-A O2	28.9 ± 48.4	31.0 ± 47.8	23.6 ± 50.6	0.78
Ácido Láctico	2.31 ± 2.05	2.13 ± 1.90	2.77 ± 2.33	0.03
Creatinina (mg/dl)****	1.71 ± 1.24	1.63 ± 1.10	1.92 ± 1.50	0.10
Urea	74.78 ± 53.04	72.80 ± 49.69	79.52 ± 60.47	0.39
Sodio	138.05 ± 5.79	138.26 ± 5.92	137.53 ± 5.49	0.39
Potasio	4.39 ± 0.86	4.40 ± 0.88	4.36 ± 0.81	0.75
Pro-BNP	8297 ± 18449	6246 ± 5925	17676 ± 41599	0.32
Procalcitonina	12.59 ± 35.84	11.29 ± 35.46	15.41 ± 37.02	0.58
Bilirrubina	0.81 ± 1.96	0.61 ± 0.49	1.37 ± 3.73	0.22
Hemoglobina	11.61 ± 2.19	11.53 ± 2.11	11.80 ± 2.39	0.41
Hematocrito	35.29 ± 6.37	35.16 ± 6.24	35.60 ± 6.73	0.64
Creatinina 48 horas	1.74 ± 1.25	1.36 ± 0.80	2.68 ± 1.61	<0.001
Diuresis (ml/24 horas)	2305 ± 1289	2664 ± 1141	1219 ± 1219	<0.001
SAPS 2	40.04 ± 15	37.64 ± 14.99	46.14 ± 13.55	<0.001
Probabilidad de muerte	30.27 ± 24.42	26.17 ± 23.45	40.89 ± 23.80	<0.001
SAPS 3	61 ± 13.94	58.20 ± 13.31	67.35 ± 13.48	<0.001
Probabilidad de muerte	38.95 ± 23.29	34.29 ± 21.81	49.56 ± 23.32	<0.001
APACHE II	20.57 ± 8.55	19.13 ± 8.09	24.10 ± 8.68	<0.001
SOFA	6.07 ± 3.91	5.20 ± 3.33	8.39 ± 4.53	<0.001

*SpO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno; PH: potencial de hidrógeno; PCO<sub>2</sub>: presión de carbónico; HCO<sub>3</sub>: bicarbonato; a-A O<sub>2</sub>: Gradiente alveolo-arterial de oxígeno.*

\* Los valores continuos son presentados como media  $\pm$  desviación estándar

\*\* Valor de "p" para contrastar ambos grupos

\*\*\* Fracción inspiratoria de oxígeno

\*\*\*\* Creatinina obtenida al ingreso

TABLA 2.- Características principales de variables cualitativas de los pacientes con fracaso renal agudo\*

	Global (N = 221)	Sin Lesión Renal Aguda (N =156)	Con Lesión Renal Aguda (N = 65)	Valor p**
Hombres (%)	137 (62)	96 (61.5)	41 (63.1)	0.830
Hipertensión arterial (%)	165 (74.7)	118 (75.6)	47 (72.3)	0.604
Diabetes mellitus (%)	119 (53.8)	85 (54.5)	34 (52.3)	0.767
DM con metadiabetes (%)	66 (29.9)	42 (26.9)	24 (36.9)	0.139
Fracaso renal crónico (%)	33 (14.9)	20 (12.8)	13 (20)	0.172
Oxigenoterapia domiciliaria (%)	26 (11.8)	18 (11.5)	8 (12.3)	0.872
VMNI domiciliaria (%)	10 (4.5)	7 (4.5)	3 (4.6)	0.669
Insuficiencia respiratoria hipercápnica (%)	148 (66.9)	101 (64.7)	48 (73.8)	0.185

\* Los valores continuos son presentados como media  $\pm$  desviación estándar

\*\* Valor de "p" para contrastar ambos grupos

TABLA 3.- Relación entre estancias, mortalidad y presencia de fracaso renal agudo

Resultados	Sin-FRA (N = 156)	Con-FRA (N= 65)	RR (IC 95%)	Valor p**
<b>Objetivo Principal</b>				
Mortalidad a los 90 días (%)	11 (7.1)	33 (51.6)	7.340 (3.974-13.559)	<0.001
<b>Objetivos secundarios</b>				
Estancia hospitalaria (días)	21.47±20.68	24.18±24.12		0.429
Estancia UCI (días)	7.27±9.58	10.89±14.41		0.357
Días de VMNI (días)	2.69±1.88	3.36±2.97		0.569
<b>Mortalidad de acuerdo al diagnóstico</b>				
EPOC agudizado (%)	1/30 (3.3)	5/9 (55.6)	16.66 (2.25-124.8)	<0.001
Neumonía (%)	9/52 (17.3)	19/29 (65.5)	3.785 (1.97-7.25)	<0.001
EAP (%)	1/70 (1.4)	9/24 (37.5)	26.25 (3.50-196.5)	<0.001
Otros (%)	0/4 (0)	0/3 (0)	N/A	N/A

*FRA: fracaso renal agudo; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; VMNI: ventilación mecánica no invasiva; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EAP: edema agudo de pulmón*

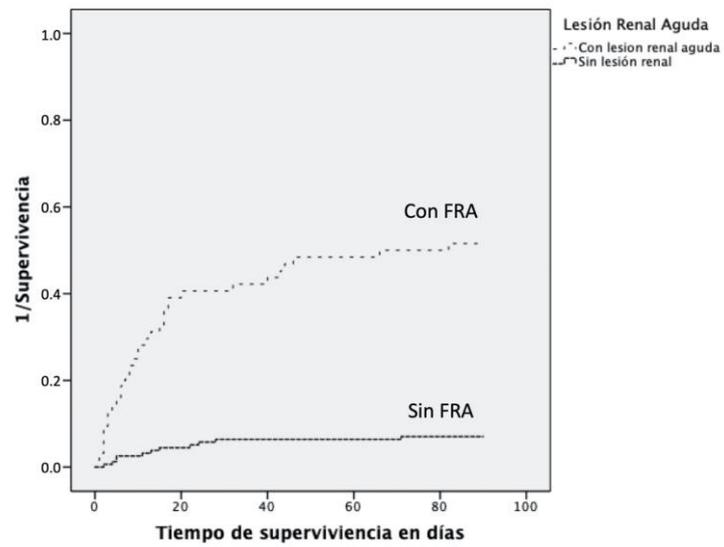
\*\* Valor de "p" para contrastar ambos grupos.

TABLA 4.- Variables con significancia estadística tras aplicar la regresión de Cox

Variable	$\beta$	<i>Hazard Ratio</i>	IC 95%	Valor p
Escala de SOFA	0.132	1.141	1.059-1.229	0.01
Neumonía	0.757	2.133	1.096-4.149	0.026
Fracaso renal agudo	1.477	4.381	1.974-9.724	<0.001

*SOFA: Sequential organ failure assessment*

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia a 90 días.



FRA: Fracaso renal agudo.



## ANEXO 2: INFORME DE COMITÉ ÉTICO



## COMITÉ DE ÉTICA DE LA UCAM

## DATOS DEL PROYECTO

<b>Título:</b>	"Mortalidad en pacientes sometidos a ventilación mecánica no invasiva con fracaso renal agudo"	
<b>Investigador Principal</b>	<b>Nombre</b>	<b>Correo-e</b>
Dr.	César Cinesi Gómez	ccinesi@ucam.edu

## INFORME DEL COMITÉ

<b>Fecha</b>	01/02/2019	<b>Código</b>	CE021907
--------------	------------	---------------	----------

## Tipo de Experimentación

Investigación experimental clínica con seres humanos	
Utilización de tejidos humanos procedentes de pacientes, tejidos embrionarios o fetales	
Utilización de tejidos humanos, tejidos embrionarios o fetales procedentes de bancos de muestras o tejidos	
Investigación observacional con seres humanos, psicológica o comportamental en humanos	X
Uso de datos personales, información genética, etc.	X
Experimentación animal	
Utilización de agentes biológicos de riesgo para la salud humana, animal o las plantas	
Uso de organismos modificados genéticamente (OMGs)	

## Comentarios Respecto al Tipo de Experimentación

Nada Obsta

## Comentarios Respecto a la Metodología de Experimentación

Nada Obsta





## COMITÉ DE ÉTICA DE LA UCAM

<b>Sugerencias al Investigador</b>

A la vista de la solicitud de informe adjunto por el Investigador y de las recomendaciones anteriormente expuestas el dictamen del Comité es:

Emitir Informe Favorable	X
Emitir Informe Desfavorable	
Emitir Informe Favorable condicionado a Subsanación	

<b>MOTIVACIÓN</b>
Incrementará conocimientos en su área

Vº Bº El Presidente,

Fdo.: José Alberto Cánovas Sánchez

El Secretario,



Fdo.: José Alarcón Teruel