



## ORIGINAL

# Evolución de 10 años de aplicación de la ventilación mecánica en la insuficiencia respiratoria aguda del paciente hematológico ingresado en la unidad de cuidados intensivos

A. Belenguer-Muncharaz\*, L. Albert-Rodrigo, A. Ferrandiz-Sellés y G. Cebrián-Graullera

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital General de Castellón, Castellón de la Plana, España

Recibido el 27 de agosto de 2012; aceptado el 21 de diciembre de 2012

Disponible en Internet el 25 de julio de 2013

### PALABRAS CLAVE

Enfermedad hematológica;  
Ventilación mecánica no invasiva;  
Neumonía;  
Ventilación mecánica invasiva;  
Insuficiencia respiratoria aguda

### Resumen

**Objetivo:** Comparación de la ventilación mecánica invasiva (VMI) frente a la no invasiva (VMNI) en pacientes hematológicos que desarrollaron insuficiencia respiratoria aguda (IRA).

**Diseño:** Estudio observacional retrospectivo desde 2001 y hasta diciembre de 2011.

**Ámbito:** Unidad de cuidados intensivos (UCI) médico-quirúrgica de un hospital de tercer nivel.

**Pacientes:** Aquellos con patología hematológica con IRA y que precisaron ventilación mecánica (VM), tanto VMI como VMNI.

**Variables de interés:** Número de infecciones y fracaso de órganos, duración de VM y estancias en la unidad y hospitalaria, así como mortalidad en UCI, hospitalaria y a los 90 días. En el subgrupo de VMNI se comparó éxito y fracaso en cuanto a las variables mencionadas.

**Resultados:** Se incluyeron 41 pacientes que precisaron VM, 35 con VMNI y 6 con VMI. La mortalidad en UCI fue superior en VMI (100 vs. 37% en VMNI,  $p=0,006$ ). El porcentaje de intubación en VMNI fue del 40%. El grupo fracaso de VMNI presentó mayor tasa de complicaciones, mayor duración de la VM, mayor estancia en UCI, así como de mortalidad en UCI y hospitalaria que el grupo que no precisó intubación. El análisis multivariante de mortalidad en el grupo VMNI estaba relacionada con el fracaso de la VMNI (OR 13 [IC 95% 1,33–77,96],  $p=0,008$ ) y el desarrollo de síndrome de distrés respiratorio del adulto (OR 10 [IC 95% 1,95–89,22],  $p=0,03$ ).

**Conclusión:** La utilización de VMNI redujo la mortalidad en comparación con la VMI. El fracaso de la VMNI llevó aparejada una mayor tasa de complicaciones.

© 2012 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [belenguer.alb@gva.es](mailto:belenguer.alb@gva.es) (A. Belenguer-Muncharaz).

**KEYWORDS**

Hematological malignancy;  
Noninvasive positive pressure ventilation;  
Pneumonia;  
Invasive mechanical ventilation;  
Acute respiratory failure

## Ten-year evolution of mechanical ventilation in acute respiratory failure in the hematological patient admitted to the intensive care unit

**Abstract**

**Objective:** A comparison was made between invasive mechanical ventilation (IMV) and noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) in haematological patients with acute respiratory failure.

**Design:** A retrospective observational study was made from 2001 to December 2011.

**Setting:** A clinical-surgical intensive care unit (ICU) in a tertiary hospital.

**Patients:** Patients with hematological malignancies suffering acute respiratory failure (ARF) and requiring mechanical ventilation in the form of either IMV or NPPV.

**Variables of interest:** Analysis of infection and organ failure rates, duration of mechanical ventilation and ICU and hospital stays, as well as ICU, hospital and mortality after 90 days. The same variables were analyzed in the comparison between NPPV success and failure.

**Results:** Forty-one patients were included, of which 35 required IMV and 6 NPPV. ICU mortality was higher in the IMV group (100% vs 37% in NPPV,  $P = .006$ ). The intubation rate in NPPV was 40%. Compared with successful NPPV, failure in the NPPV group involved more complications, a longer duration of mechanical ventilation and ICU stay, and greater ICU and hospital mortality. Multivariate analysis of mortality in the NPPV group identified NPPV failure (OR 13 [95%CI 1.33–77.96],  $P = .008$ ) and progression to acute respiratory distress syndrome (OR 10 [95%CI 1.95–89.22],  $P = .03$ ) as prognostic factors.

**Conclusion:** The use of NPPV reduced mortality compared with IMV. NPPV failure was associated with more complications.

© 2012 Elsevier España, S.L. and SEMICYUC. All rights reserved.

**Introducción**

El pronóstico de la enfermedad hematológica ha experimentado una mejoría en las últimas décadas<sup>1,2</sup>. A pesar de ello, los pacientes que requieren ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) presentan una mortalidad elevada<sup>1-5</sup>. La causa principal de ingreso en UCI es el desarrollo de una insuficiencia respiratoria aguda (IRA), que precisa soporte ventilatorio en ocasiones<sup>1-7</sup>, debido a la aparición de infiltrados pulmonares tanto infecciosos como no infecciosos<sup>8</sup>. Por contra, se ha identificado que la ventilación mecánica, y especialmente la ventilación mecánica invasiva (VMI), es uno de los factores de riesgo relacionados con la mortalidad en UCI<sup>1,2</sup>.

El desarrollo de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) como técnica de soporte ventilatorio ha supuesto un gran avance en el soporte ventilatorio para el paciente crítico. La VMNI aporta una serie de beneficios<sup>9,10</sup> puesto que reduce de la necesidad de intubación orotraqueal gracias al descanso de la carga muscular generada por la patología respiratoria que ha ocasionado la IRA, a la vez que mejora la oxigenación y consigue una eliminación del anhídrido carbónico, y como consecuencia directa, se consigue disminuir la incidencia de neumonía asociada a la ventilación mecánica y de la estancia en UCI y hospitalaria, máxime en pacientes inmunodeprimidos. Pese a estos beneficios reportados, y aun con trabajos que refrenan el éxito de dicha técnica<sup>6,10-13</sup>, la utilización de la VMNI sigue siendo menor de lo esperada, en favor de la VMI, que sigue siendo el *gold standard* en soporte ventilatorio en estos pacientes<sup>5</sup>.

El objetivo de nuestro estudio fue analizar la incidencia de IRA en pacientes hematológicos ingresados en UCI que precisaron ventilación mecánica, tanto invasiva como no

invasiva, con el ánimo de comprobar si la VMNI era superior a la VMI en cuanto al desarrollo de infecciones, de fracaso de órganos, duración del tiempo de ventilación mecánica y estancias en la unidad, en el hospital, así como de mortalidad en UCI, hospitalaria y a los 90 días. Asimismo se analizó la incidencia de fracaso de la VMNI, comparando las mismas variables entre grupo éxito vs. fracaso, así como los factores relacionados con la mortalidad en el grupo VMNI.

**Material y métodos**

Se realizó un estudio observacional retrospectivo, cuyo protocolo de estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica Hospitalaria. Fueron incluidos todos los pacientes hematológicos con IRA que ingresaron en la UCI entre enero de 2001 y hasta diciembre 2011 y que precisaron soporte ventilatorio. Las patologías hematológicas incluidas fueron: leucemia aguda (linfoblástica o mielocítica), linfoma no hodgkiniano, mieloma múltiple, leucemia crónica, y enfermedad de Hodgkin, principalmente. Los pacientes habían recibido tratamiento quimioterápico, corticoideo o trasplante de precursores hematopoyéticos. La neutropenia fue considerada cuando el recuento de leucocitos fue inferior a 1.000/mm<sup>3</sup>.

Se definió IRA cuando la frecuencia respiratoria (FR) era > 30 rpm, presión parcial de oxígeno (paO<sub>2</sub>) < 60 mmHg o presión parcial de anhídrido carbónico (paCO<sub>2</sub>) > 45 mmHg. La neumonía comunitaria fue considerada como infección del tracto respiratorio inferior con presencia de opacidades en la radiografía de tórax, signos y síntomas de infección respiratoria como fiebre, tos, dolor pleurítico, leucocitosis o leucopenia y presencia o ausencia de secreciones<sup>14</sup>. Los

cuadros hipoxémicos fueron etiquetados como lesión pulmonar aguda (LPA) o síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), en función de los siguientes criterios<sup>15</sup>: infiltrado bilateral, presión de enclavamiento pulmonar menor de 18 mmHg,  $\text{paO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  (LPA) o  $\text{paO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  (SDRA). Para el estudio microbiológico se determinaron antígenos solubles en orina, y se obtuvo muestra de sangre periférica para hemocultivos y serología de neumonías, y por último, en aquellos casos en que fue posible, recogida de esputo para cultivo y realización de prueba de Gram. Además se realizó aspirado nasofaríngeo para determinación del nuevo virus de influenza H1N1, que se hace de manera rutinaria desde 2009 a todas las neumonías con patrón radiológico intersticial. Se recogieron muestras invasivas no broncoscópicas (lavado broncoalveolar y broncoaspirado) una vez los enfermos eran intubados. El criterio de sepsis y shock séptico se estableció de acuerdo con la definición establecida en literatura<sup>16</sup>.

### Monitorización y variables analizadas

Al ingreso del paciente se procedía a monitorización hemodinámica invasiva mediante canalización de catéter arterial y vía venosa central. La monitorización respiratoria se realizó mediante saturación transcutánea de oxígeno ( $\text{SatCO}_2$ ), a través de pulsioxímetro Oxisensor Nellcor II D-25 (Nellcor® Puritan Bennet Inc., Decasanton, CA, EE. UU.) y mediante muestras sanguíneas arteriales para determinaciones gasométricas, procesadas en cooxímetro ABL560 (Radiometer Medical A/S®, Copenhagen, Dinamarca).

A su ingreso y durante su estancia en la unidad se recogieron datos de filiación, diagnóstico, sistemas de estimación de gravedad a través del Simplified Acute Physiology Score (SAPS) 2 y fallo orgánico mediante el Sequential Organ Failure Assessment (SOFA). Así mismo se registraron las correspondientes variables hemodinámicas, respiratorias, gasométricas y bioquímicas. Durante su evolución se registró la estancia en UCI y hospitalaria, y la duración de la ventilación mecánica. Se recogieron las complicaciones que se produjeron a lo largo de la estancia en la unidad como: intubación orotraqueal, barotrauma, infecciones nosocomiales, necesidad de traqueotomía y mortalidad (UCI, hospitalaria y a los 90 días del ingreso). Asimismo se recogió la tasa de disfunción orgánica según escala Marshall<sup>17</sup> que contempla el fracaso renal agudo (con o sin hemofiltración), el cardiovascular, el hematológico, el neurológico y el hepático

### Soporte ventilatorio no invasivo

Se empleó el respirador<sup>9</sup> *BiPAP Vision (Respironics Inc®, Pennsylvania, EE. UU.)* conectado a mascarilla orofacial o Total face® (Respironics Inc®, Pennsylvania, EE. UU.) con sistema de humidificación activa MR850 (Fischer and Payckel Healthcare Ltd, Nueva Zelanda). Tras explicar la técnica al paciente, se ajustaba la mascarilla y se aumentaba progresivamente la presión espiratoria al final de la espiración (PEEP) y la presión de soporte por encima de PEEP (PS), hasta conseguir un volumen corriente ( $V_t$ ) de 10-15 ml/kg y una FR de 25-28 rpm de tal manera que en la primera hora de soporte se alcanzase un mínimo de PS: 10-15  $\text{cmH}_2\text{O}$  y una PEEP: 5-6  $\text{cmH}_2\text{O}$ . La concentración de oxígeno se ajustó

hasta conseguir una  $\text{SatCO}_2 > 94\%$ . Una vez el paciente experimentase mejoría clínica y/o gasométrica, se procedería a la retirada progresiva del ventilador hasta la completa desconexión de la VMNI. Las modificaciones de  $\text{FiO}_2$  y niveles de PS/PEEP fueron realizadas según criterio del médico responsable. Se consideró fracaso de la VMNI cuando se presentaban alguno de los siguientes criterios<sup>9</sup>: persistencia del trabajo respiratorio, de la hipoxemia, deterioro cognitivo y asincronía con el respirador.

### Soporte ventilatorio invasivo

Se procedió a la sedación del paciente (midazolam o propofol asociado a morfina) y posterior intubación orotraqueal con conexión al respirador. Parámetros iniciales: ventilación controlada/asistida por volumen (CMV/a),  $V_t$ : 6-8 ml/kg, flujo 60 l/min, FR: 12-14 rpm,  $\text{FiO}_2$  para conseguir  $\text{SatCO}_2$  de 94-96%, PEEP mínima de 5  $\text{cmH}_2\text{O}$ . La evolución del proceso respiratorio a SDRA obligó a la modificación de los parámetros ventilatorios<sup>18</sup>:  $V_t < 6$  ml/kg, presión meseta  $< 35$   $\text{cmH}_2\text{O}$ , PEEP progresivas y  $\text{FiO}_2$  lo más baja posible, con el objetivo de conseguir una  $\text{SatCO}_2 > 94\%$ . Tras recuperación, se procedía al destete y posterior extubación mediante prueba de respiración espontánea. Las modificaciones de los parámetros ventilatorios y destete fueron efectuados por el médico responsable. El paciente se consideraba que había superado la prueba de respiración si, durante 2 h, no presentaba deterioro hemodinámico o respiratorio, siendo considerado como apto para ser extubado y siempre a criterio médico.

La duración de ventilación mecánica incluyó el tiempo (en días) de ventilación mecánica y el tiempo de weaning. Se definió estancia hospitalaria como toda la estancia del paciente en UCI y el hospital. La aplicación de VMI o VMNI, así como el resto de medidas de soporte (fármacos vasoactivos, antibioterapia, terapia de sustitución renal, transfusión de hemoderivados, soporte nutricional) quedaban bajo la responsabilidad del médico asistente en el momento del ingreso, en colaboración con el servicio de hematología.

Dadas las características del estudio no fue preciso la solitud de consentimiento informado al paciente y/o familia.

### Análisis estadístico

Se empleó el paquete SPSS 18.0 para el análisis estadístico. Las variables cuantitativas fueron analizadas por métodos paramétricos mediante T-Student o no paramétricos mediante U-Mann Whitney, según análisis de normalidad por el test de Kolmogorov-Smirnov. Para las variables cualitativas se utilizó la prueba del Chi cuadrado con el test exacto de Fischer (de 2 colas) cuando el número de casos era inferior a 5. Significación estadística si  $p < 0,05$ . Se realizó análisis multivariante mediante modelo de regresión logística para determinar factores relacionados con la mortalidad en el grupo VMNI, decidiéndose no incluir el grupo VMI en el análisis, para evitar un sesgo al incluir un grupo de pacientes que a su ingreso mostraban diferencias significativas con respecto al grupo VMNI. Las variables fueron incluidas en el modelo por método enter con punto de corte de 0,1. La capacidad predictiva del modelo se estableció a través del test de Hosmer-Lemeshow, el valor predictivo positivo, el

valor predictivo negativo, exactitud diagnóstica y el análisis bajo la curva de característica operativa del receptor (ROC).

## Resultados

Durante el periodo de estudio se ingresaron 132 pacientes con patología hematológica de un total de 11.501 pacientes ingresados, siendo en 41 (31%) casos preciso el soporte ventilatorio, 35 (85%) fueron ventilados con VMNI y 6 (15%) con VMI. La muestra de pacientes (tabla 1) estaba constituida principalmente por 26 (63%) hombres, con una edad media de  $56 \pm 6$  años, un SOFA de  $7 \pm 3$  y un SAPS 2 de  $63 \pm 18$ . Al comparar ambos grupos, se pudo constatar que, al ingreso, el grupo VMI presentaba una situación de más fallo de órganos estimada por escala de SOFA ( $9 \pm 4$  vs.  $7 \pm 2$  en VMNI,  $p=0,025$ ), y peor pronóstico medido por SAPS 2 ( $66 \pm 17$  vs.  $52 \pm 14$  en VMNI,  $p=0,047$ ). En cambio, el retraso hasta su ingreso en UCI fue menor en el grupo de VMNI (3 [1-15] vs. 26 [4-43] en VMI,  $p=0,033$ ). La mayoría de los pacientes procedía de planta, donde se había aplicado el sistema de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), en algunas ocasiones, como paso previo a su ingreso en la unidad. Coincidieron ambos grupos en que la comorbilidad más frecuente era la hipertensión arterial, la patología predominante fue la leucemia aguda, y la causa de IRA fue la neumonía, sin existir diferencias significativas. El porcentaje de neutropenia fue mayor en el grupo VMI (83 vs. 26% en VMNI,  $p=0,018$ ). La comparación de los parámetros fisiológicos en situación basal destacó que el grupo VMI presentaba más acidosis metabólica por el exceso de bases ( $-9 \pm 7$  vs.  $-2 \pm 6$  en VMNI,  $p=0,013$ ), plaquetopenia (14.500 [11.000-21.000] vs 96.000 [29.000-239.000] en VMNI,  $p=0,001$ ), leucopenia (35 [20-100] vs. 7.210 [670-14.445] en VMNI,  $p=0,003$ ), coagulopatía por el índice de QUICK (51 [21 - 65] vs. 70 [52-81] en VMNI,  $p=0,05$ ) y fallo hepático estimado por la bilirrubina (5 [3,12-5,00] vs. 1 [0,79-1,55] en VMNI,  $p=0,022$ ) que el grupo VMNI.

En cuanto a la evolución (tabla 2), no hubo diferencias significativas entre la VMI y la VMNI con respecto al porcentaje de infecciones, tasa de fracaso de órganos, duración de ventilación mecánica, y estancia en UCI y hospitalaria. La mortalidad en UCI y hospitalaria (tabla 2 y fig. 1) fue significativamente superior en el grupo de VMI (100 vs. 37% en VMNI,  $p=0,006$ ) y (100 vs. 46% en VMNI,  $p=0,023$ ), respectivamente.

Dentro del grupo de VMNI, la comparación de éxito frente al fracaso no mostró diferencias significativas en cuanto a las características demográficas, comorbilidades y causa de insuficiencia respiratoria (tabla 1). La comparación de las variables fisiológicas mostró diferencias entre el grupo de éxito frente al grupo fracaso de la VMNI en el nivel de  $paO_2$  (82 [59-126] vs. 58 [41-76],  $p<0,005$ ), bicarbonato ( $24 \pm 6$  vs.  $19 \pm 5$ ,  $p<0,005$ ), déficit de exceso de bases ( $0 \pm 6$  vs.  $-5 \pm 4$ ,  $p<0,005$ ), y hemoglobina en sangre ( $9 \pm 1$  vs.  $10 \pm 2$ ,  $p<0,005$ ). El porcentaje de intubación se situó en un 40% (tabla 2), lo que llevó aparejada una mayor tasa de disfunción orgánica en este grupo, destacando la cardiovascular con necesidad de soporte vasoactivo (100 vs. 38% en el grupo de éxito de VMNI,  $p=0,0001$ ). No se observaron diferencias significativas en la tasa de infecciones, en cambio, se apreció una menor duración de la ventilación mecánica, estancia

en UCI y mortalidad tanto en UCI como hospitalaria en el grupo de éxito de VMNI. La mortalidad a los 90 días fue significativamente inferior ( $p=0,001$ ) en el grupo de éxito de VMNI frente al grupo de fracaso de VMNI y el grupo VMI (fig. 1).

El análisis multivariante de todas las variables relacionadas de manera significativa en la mortalidad del grupo VMNI (tabla 3), estableció que el fracaso de la VMNI (OR 13 [IC 95% 1,95-89,22],  $p=0,008$ ) y el desarrollo de SDRA (OR 10 [IC 95% 1,33-77,9],  $p=0,03$ ) estaban relacionados con la mortalidad en el grupo VMNI. El valor predictivo positivo del modelo fue del 100% y el valor predictivo negativo fue del 59%, con una exactitud diagnóstica del 74%. El área bajo la curva ROC fue del 0,88 (IC 95% 0,773-0,993). El test de Hosmer-Lemeshow con 4 grados de libertad no resultó significativo ( $p=0,525$ ).

## Discusión

Este estudio retrospectivo puso de manifiesto que el paciente hematológico ingresado en UCI y sometido a ventilación mecánica por IRA presentó una menor mortalidad que en otras series<sup>3,5,7</sup>, y que el empleo de la VMNI ha sido una pieza clave en las medidas de soporte, puesto que influyó en la reducción de la mortalidad de dichos pacientes.

Es de destacar que en nuestra serie se empleó como medida de soporte ventilatorio la VMNI, ya que es práctica habitual en nuestra unidad realizar un intento antes de plantear la VMI. Este proceder se ha trasladado, también, a la planta de hospitalización, en la medida que un porcentaje de los pacientes ingresados recibieron soporte ventilatorio con CPAP, como paso previo a su ingreso en la unidad. Un estudio aleatorizado<sup>19</sup> demostró que el empleo en sala de hematología de CPAP frente a oxigenoterapia en pacientes con IRA reducía la evolución a SDRA, la necesidad de ingreso en UCI y de soporte ventilatorio invasivo. Pese a dichos resultados<sup>19</sup>, la aplicación de CPAP en nuestra pequeña muestra fue mayor en el grupo en el que fracasó la VMNI, lo que no redundó en beneficio alguno. En nuestra serie solo fueron intubados desde el primer momento aquellos pacientes en situación de disfunción multiorgánica estimada por escala SOFA, la cual fue superior al grupo VMNI, aunque no todos los valores alcanzaron la significación estadística. Esta mayor gravedad podría justificar los malos resultados obtenidos en el grupo VMI, dado que fallecieron todos en UCI durante las primeras horas, y en su mayoría en situación de fracaso multiorgánico, porcentaje mayor del esperado por SAPS 2. Diversos autores<sup>5,7</sup> inciden en el valor predictivo del fracaso multiorgánico en la mortalidad, pero no debemos olvidar que la mayoría de ellos a su ingreso, al menos en nuestra serie, ya mostraban disfunción de varios órganos. En este sentido, nuestros datos coinciden con un estudio multicéntrico español<sup>20</sup>, que analizó las medidas de soporte ventilatorio en pacientes hematológicos, donde el nivel de SOFA era superior en aquellos pacientes que fueron sometidos directamente a VMI frente al grupo de VMNI, y el SOFA respiratorio inicial era similar entre los grupos VMI y VMNI (éxito y fracaso), aunque en el grupo de fracaso de VMNI empeoró de manera significativa con respecto a los otros a lo largo de los días.

En nuestra opinión, la VMNI ha sido un factor determinante en la reducción de mortalidad, puesto que, como

**Tabla 1** Características demográficas, comorbilidades y causa de insuficiencia respiratoria aguda

Variables	Global (n = 41)	VMNI (n = 35)	VMNI éxito (n = 21)	VMNI fracaso (n = 14)	VMI <sup>c</sup> (n = 6)	p <sup>*</sup>
<i>Sexo, hombre (n = 26), n (%)</i>	26 (63)	22 (63)	13	9	4 (67)	1,000
<i>Edad<sup>a</sup>, años</i>	56 ± 6	58 ± 14	59 ± 12	57 ± 20	50 ± 12	0,280
<i>SOFA<sup>a</sup></i>	7 ± 3	7 ± 2	7 ± 2	7 ± 3	9 ± 4	0,025
<i>SAPS 2<sup>a</sup></i>	63 ± 18	52 ± 14	53 ± 17	50 ± 11	66 ± 17	0,047
<i>SAPS 2 (%)</i>	54 ± 26	49 ± 25	51 ± 28	48 ± 20	73 ± 29	0,054
<i>Tiempo hasta ingreso en UCI<sup>b</sup></i>	3 (1-15)	3 (1-15)	3 (1-15)	4 (1-16)	26 (4-43)	0,033
<i>CPAP previa a ingreso, n(%)</i>	10 (24)	8 (23)	3 (14)	5 (35)	2 (33)	0,622
<i>Procedencia de pacientes, n(%)</i>						0,071
Planta médica o quirúrgica	33 (80)	28 (80)	17 (80)	11 (78)	5 (83)	
Urgencias	6 (15)	6 (17)	3 (14)	3 (12)	0	
Quirófano	1 (2)	0	0	0	1 (17)	
Otra UCI	1 (2)	1 (3)	1 (6)	0	0	
<i>Comorbilidades, n(%)</i>						
Hipertension arterial	17 (41)	16 (46)	12 (57)	4 (28)	1 (17)	0,382
EPOC	6 (15)	6 (17)	5 (24)	1 (7)	0	0,567
Insuficiencia cardíaca congestiva	4 (10)	4 (11)	3 (14)	1 (7)	0	1,000
Diabetes mellitus	4 (10)	4 (11)	4 (19)	0	0	1,000
Cáncer previo <sup>d</sup>	4 (10)	3 (8)	2 (9)	1 (7)	1 (17)	0,483
Tabaquismo	3 (7)	3 (8)	2 (9)	1(7)	0	0,683
Insuficiencia renal crónica	1 (2)	0	0	0	1 (17)	0,146
<i>Neutropenia, n (%)</i>	14 (34)	9 (26)	5 (24)	4 (28)	5 (83)	0,013
<i>Tipo de enfermedad hematológica</i>						0,608
Leucemia aguda, n (%)	18 (44)	13 (37)	7 (33)	6 (43)	5 (83)	
Linfoma no hodgkiniano, n (%)	9 (22)	9 (26)	7 (33)	2 (14)	0	
Mieloma múltiple, n (%)	8 (19)	7 (20)	5 (24)	2 (14)	1 (17)	
Otros <sup>e</sup> , n(%)	6 (15)	6 (17)	2 (10)	4 (29)	0	
<i>Causa de insuficiencia respiratoria aguda, n(%)</i>						
Neumonía <sup>f</sup>	16 (39)	15 (43)	8 (38)	7 (50)	1 (17)	
Sepsis <sup>g</sup>	16 (39)	12 (33)	7 (33)	5 (35)	4 (66)	
IRA origen pulmonar <sup>h</sup>	6 (14)	6 (17)	5 (24)	1 (7,5)	0	
Edema agudo de pulmón	1 (2)	1 (3,3)	1 (5)	0	0	
IRA posoperatoria	1 (2)	1 (3,3)	0	1 (7,5)	0	
TRALI	1 (2)	0	0	0	1 (17)	

CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IRA: insuficiencia respiratoria aguda; SAPS 2: Simplified Acute Physiology Score (rango entre 0 a 56); SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; TRALI: lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión sanguínea; UCI: unidad de cuidados intensivos; VMI: ventilación mecánica invasiva; VMNI: ventilación mecánica no invasiva.

<sup>a</sup> Media ± DE, el resto porcentaje.

<sup>b</sup> Mediana y rango intercuartil 25-75%, el resto porcentaje.

<sup>c</sup> Causas de intubación: intervención quirúrgica urgente (2 casos), intubación urgente en planta por fatiga respiratoria (2 casos), hipoxemia grave (un caso) y deterioro del nivel de conciencia (un caso).

<sup>d</sup> Causas de cáncer: VMNI (próstata, otorrinolaringológico, digestivo), VMI (ginecológico).

<sup>e</sup> Aplasia medular (un caso), enfermedad de Castleman tipo hialino-vascular (un caso), leucemia crónica (2 casos), enfermedad de Hodgkin (2 casos).

<sup>f</sup> Causa de neumonía: neumococo (3 casos), gripe A H1N1 (un caso), resto desconocido.

<sup>g</sup> Causas de sepsis: bacteriemia (5 casos en VMNI y un caso en VMI), foco desconocido (4 casos en VMNI), urológico (un caso en VMNI), infecciones de hemoderivados (un caso en VMNI), partes blandas (2 casos en VMI), otorrinolaringológico (uno en VMI), abdominal (un caso en VMNI).

<sup>h</sup> Causas de IRA pulmonar: síndrome de distrés respiratorio del adulto (4 casos), derrame pleural (un caso), posible hemorragia pulmonar (un caso)

\* Comparación VMNI vs. VMI.



**Tabla 2** Comparación de tasa de complicaciones, duración de la ventilación y estancia entre VMNI (tanto éxito como fracaso) y VMI

	VMNI (n = 35)			p**	VMI (n = 6)	p*
	Global VMNI (n = 35)	Éxito VMNI (n = 21)	Fracaso VMNI (n = 14)			
NAV, n (%)	2 (5)	0	2 (14)	0,153	0	1,000
Infección urinaria, n (%)	3 (8)	1 (5)	2 (14)	0,551	1 (17)	0,483
Bacteriemia, n (%)	13 (36)	7 (33)	6 (43)	0,724	3 (50)	0,662
<i>Bacteriemia primaria</i>	3	2	1		1	
<i>Bacteriemia por catéter</i>	5	2	3		0	
<i>Bacteriemia secundaria<sup>a</sup></i>	5	3	2		2	
Fracaso orgánico, n(%)						
<i>Cardiovascular</i>	22 (63)	8 (38)	14 (100)	0,0001	6 (100)	0,152
<i>Hematológico</i>	21 (60)	12 (57)	9 (64)	0,737	5 (83)	0,388
<i>SDRA</i>	18 (51)	8 (38)	10 (71)	0,086	4 (67)	0,688
<i>Renal</i>	13 (37)	5 (24)	8 (57)	0,075	5 (83)	0,070
<i>Hepático</i>	8 (23)	3 (14)	5 (36)	0,221	3 (50)	0,316
<i>Neurológico</i>	4 (11)	2 (9)	2 (14)	1,000	2 (33)	0,169
Parada cardíaca, n (%)	3 (8)	0	3 (21)	0,056	2 (33)	0,148
Barotrauma, n (%)	2 (6)	0	2 (14)	0,153	0	1,000
Traqueostomía, n (%)	2 (6)	0	2 (14)	0,153	0	1,000
Duración ventilación mecánica <sup>b</sup> , días	8 ± 9	4 ± 3	13 ± 12	0,016	3 ± 6	0,269
Estancia UCI <sup>b</sup> , días	11 ± 11	7 ± 4	18 ± 15	0,025	5 ± 10	0,190
Estancia Hospitalaria <sup>b</sup> , días	34 ± 19	33 ± 19	32 ± 21	0,800	26 ± 26	0,554
Mortalidad UCI, n (%)	13 (37)	3 (14)	10 (71)	0,001	6 (100)	0,006
<i>Causas de muerte</i>						
Fracaso multiorgánico	9	2	7		5	
Parada cardíaca	2	0	2		0	
Hemorragia cerebral	1	1	0		1	
Hypoxemia refractaria	1	0	1		0	
Mortalidad Hospitalaria, n (%)	16 (46)	6 (28)	10 (71)	0,018	6 (100)	0,023

SDRA: síndrome de distrés respiratorio del adulto; UCI: unidad de cuidados intensivos; VMI: ventilación mecánica invasiva; VMNI: ventilación mecánica no invasiva; NAV: neumonía asociada a la ventilación mecánica.

\* Comparación entre VMNI vs. VMI.

\*\* Comparación entre éxito vs. fracaso de VMNI.

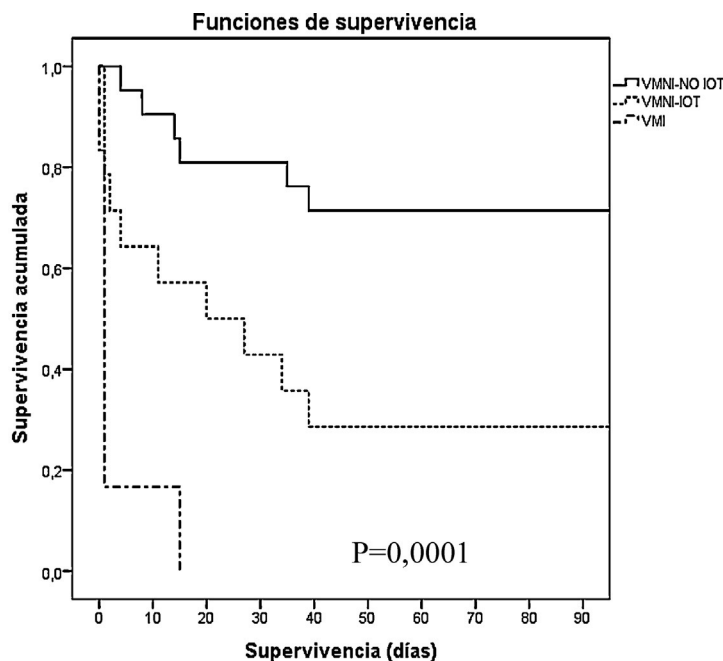
<sup>a</sup> Focos de bacteremia secundaria: pulmonar (2 casos), urinario (3 casos), abdominal (un caso) e infección bolsa hemoderivados por *Klebsiella oxytoca* (un caso).

<sup>b</sup> Representado por media ± DE; el resto en porcentaje.

**Tabla 3** Análisis multivariante de factores relacionados con mortalidad en el grupo VMNI

	VMNI supervivientes (n = 22)	VMNI no supervivientes (n = 13)	p	Odds ratio	IC 95%	p
Acidosis metabólica basal, n (%)	8 (36)	6 (46)	0,236			
Fracaso VMNI, n (%)	4 (18)	10 (77)	0,001	13,2	1,33–77,96	0,008
Fallo hemodinámico, n (%)	11 (50)	11 (84)	0,07			
Fallo hepático, n (%)	2 (9)	6 (46)	0,032			
SDRA, n (%)	7 (32)	11 (85)	0,005	10,2	1,95–89,22	0,025
PCR, n (%)	0	3 (23)	0,04			

IC 95%: intervalo de confianza al 95%; PCR: parada cardiorrespiratoria; SDRA: síndrome de distrés respiratorio del adulto; VMNI: ventilación mecánica no invasiva.



	basal	1d	2d	3d	4d	15d	30d	50d	90d
VMNI-NO IOT	21	21	21	21	21	19	17	15	15
VMNI-IOT	14	11	10	10	9	8	6	4	4
VMI	6	1	1	1	1	1	0	0	0

**Figura 1** Análisis de mortalidad tipo Kaplan-Meier (test long rank) entre el grupo VMNI (éxito y fracaso) y el grupo VMI a los 90 días. Tabla, número de pacientes que están vivos durante este periodo de tiempo.

VMNI: ventilación mecánica invasiva; VMNI-NO IOT: ventilación mecánica no invasiva; VMNI-IOT: ventilación no invasiva no intubados; VMI: ventilación no invasiva no intubados.

se pudo comprobar, el número de complicaciones e infecciones era no significativamente superior en el grupo VMI (principalmente por la breve estancia en UCI causada por una mortalidad precoz), pero todas ellas en conjunto, junto a una situación de disfunción orgánica ya al ingreso, probablemente, influyeron en el resultado final que se pudo apreciar. Es por ello que estos resultados nos reafirman en una actitud en la que primaria la utilización, siempre que sea posible, de la VMNI como terapia inicial de soporte ventilatorio, de acuerdo con la mayoría de los trabajos publicados<sup>2,20-22</sup>, otorgándole un nivel alto de evidencia<sup>23</sup>. A pesar de ello, estudios recientes<sup>5,20,22</sup> siguen registrando una mayor utilización de la VMI frente a la VMNI, aunque estos mismos estudios<sup>20,22</sup> han demostrado que la VMNI redujo de manera sustancial la mortalidad frente a la VMI. Otra razón que pudo motivar que nuestros resultados sean comparables a los publicados en diversos trabajos<sup>6,11-13,22,24</sup> es la estrecha colaboración entre el servicio de hematología y nuestro servicio, lo que ha permitido una actuación más precoz sobre las numerosas complicaciones que estos pacientes suelen presentar, y que son difícilmente asumibles en una planta de hospitalización. El principal argumento que motivó este marco de colaboración entre nuestros servicios fue la aparición en nuestro arsenal terapéutico de la VMNI. La elevada mortalidad relacionada con la necesidad de VMI<sup>1,2,6</sup> generaba retenciones para el ingreso de dichos pacientes en nuestra unidad, dada la importante carga asistencial que generaban (soporte respiratorio, vasoactivo y

renal en muchos casos, junto con medidas aislamiento) con un resultado ominoso. Pero la introducción de la VMNI y la publicación de trabajos<sup>6,11-13</sup> que refrendaban el uso de la misma en pacientes inmunodeprimidos produjo un cambio sustancial en la política de ingreso. El segundo argumento se fundamentó en la rapidez y gravedad de la disfunción orgánica de estos pacientes, lo cual haría fútil su ingreso en la UCI ya en situación de fracaso multiorgánico, siendo por ello prioritaria una actuación precoz con un ingreso en UCI precoz. En esta misma línea, algunos trabajos<sup>25</sup> plantean el beneficio que supone, en términos de mortalidad, el ingreso del paciente oncohematológico en UCI con una política de ingresos menos restrictiva, junto al hecho de que el retraso de ingreso en UCI se relaciona de manera directa con la mortalidad, abogando por un ingreso precoz<sup>4</sup>.

Dentro de este escenario favorable para la VMNI, se sigue suscitando la duda de por qué su infrautilización. La razón que lo podría justificar sería la alta incidencia de SDRA al ingreso o durante su estancia en la UCI, y la controvertida indicación de la VMNI en el SDRA<sup>10,26,27</sup>. Diversos estudios<sup>28,29</sup> han demostrado que la VMNI en pacientes hipoxémicos era más eficaz que la oxigenoterapia, con especial interés en la LPA o el SDRA<sup>30-32</sup> registrando un porcentaje de fracaso de la VMNI en paciente con LPA entre un 4,8<sup>32</sup> y un 70%<sup>31</sup>, y en pacientes con SDRA entre un 46<sup>29</sup> y un 51%<sup>32</sup>. En el análisis multivariante<sup>28,33</sup> se identificó que el desarrollo de SDRA se comportaba como factor predictor del fracaso de la VMNI, pudiendo ser la razón por la que

no exista una clara recomendación para el empleo de la VMNI en el contexto del SDRA<sup>9,10,25</sup> y lo que llevase probablemente a una utilización escasa de la VMNI en pacientes hematológicos con hipoxemia grave, aunque, por contra, está ampliamente demostrada la relación entre VMI y mortalidad en este grupo de pacientes<sup>3,5,20-22</sup>. En este sentido, en un estudio observacional multicéntrico<sup>22</sup> de una serie de 1.302 pacientes hematológicos con IRA, se pudo comprobar que el empleo de la VMNI era inferior frente a VMI (21 vs. 79%). El grupo no invasivo presentaba más neutropenia (16,8 vs. 10%,  $p < 0,002$ ) y más hipoxemia que el grupo invasivo. Por el contrario, el grupo VMI estaba más grave por la escala APACHE y con un peor nivel de conciencia, lo que pudo justificar un empleo inicial de la VMI. También se objetivó una diferencia significativa en la utilización de la VMNI frente a VMI en pacientes con LPA (21 vs. 11%,  $p = 0,0001$ ), valor que no alcanzó significación estadística en pacientes con SDRA. Los resultados mostraron que el grupo de VMNI presentó menor duración de ventilación mecánica y estancia en UCI, así como menor mortalidad tanto en UCI como en el hospital, pero estos resultados no se vieron reproducidos en el subgrupo de pacientes con LPA o SDRA. Otro estudio observacional<sup>6</sup> mostró que la mortalidad a los 30 días del grupo VMNI era significativamente inferior a la VMI (43,7 vs. 70,8%,  $p = 0,008$ ).

Analizando el grupo de VMNI se pudo demostrar que el fracaso de la VMNI se asoció a una mayor tasa de complicaciones. Estos resultados coinciden con los obtenidos por otros autores<sup>20,22,24,30</sup>, donde el fracaso de la VMNI aumentó ostensiblemente el porcentaje de complicaciones, de estancias, y por añadidura, de mortalidad. En semejanza con otros estudios<sup>20,22,27,28</sup> pudimos constatar que la mortalidad se asociaba al fracaso de la VMNI y el desarrollo de SDRA, junto a otras variables<sup>20,22</sup> como la edad, el shock séptico, el coma, la coagulopatía o una puntuación SAPS 2 elevada, que no fueron analizados en nuestra serie. Dada la extraordinaria influencia negativa del fracaso de la VMNI en el resultado de mortalidad, parece lógico determinar qué factores influyen en el fracaso. En este sentido, diversos estudios<sup>24,28</sup> encontraron como predictores de fracaso de la VMNI el retraso en la instauración del soporte ventilatorio, el desarrollo de SDRA y la necesidad de soporte vasoactivo y renal. En otro estudio en una cohorte de pacientes con SDRA<sup>30</sup> se vio que la gravedad medida por SAPS 2  $> 34$  y ausencia de mejoría de oxigenación ( $paO_2/FiO_2 < 175$ ) a los 60 min de iniciar la VMNI eran predictores de fracaso. De todos ellos se podría resumir que ante el retraso de inicio de la VMNI en un paciente hipoxémico y con escasa respuesta clínica y gasométrica tras una hora, probablemente la VMNI fracasaría, siendo precisa la intubación.

Las limitaciones de nuestro estudio se centran en las características retrospectivas del mismo, el realizarse en un solo centro, donde, además, la VMNI es una práctica rutinaria en el paciente con IRA hipoxémica.

Con los malos resultados que se obtuvieron en el grupo de VMI no se quiere descartar el empleo de la misma, sino que se quieren mostrar los beneficios de la VMNI en pacientes de extrema gravedad, con un mal pronóstico y con disfunción multiorgánica. La práctica habitual de empleo de la VMNI, y el riesgo asociado a la intubación en especial en estos pacientes, hizo que los pocos pacientes que fueron incluidos en el grupo de VMI directa estuvieran

en una situación en la que la VMNI estaba literalmente contraindicada. Por ello, proponer un estudio prospectivo en el cual se plantease comparar la VMNI frente a la VMI con una base<sup>3,5,7</sup> que demuestra la mortalidad asociada a la VMI, sumado a trabajos<sup>6,22</sup> que muestran los buenos resultados cosechados con la VMNI, resultaría muy cuestionable. Por tanto, en función de nuestros resultados, podríamos recomendar el uso de la VMNI como primera medida de soporte ventilatorio en el paciente hematológico con IRA, no debiendo considerar los criterios clásicos de indicación de VMNI<sup>10,26,27</sup>, ni tampoco considerar el SDRA o la disfunción multiorgánica como criterios de exclusión, puesto que la mayoría de estos pacientes ya presentan a su ingreso en la unidad disfunción de uno o más órganos.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Kress JP, Christenson J, Pohlman AS, Linkin DR, Hall J. Outcomes of critically ill cancer patients in a university hospital setting. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1957-61.
2. Pène F, Aubron C, Azoulay E, Blot F, Thiéry G, Raynard B, et al. Outcome of critically ill allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a reappraisal of indications for organ failure supports. *J Clin Oncol.* 2006;24:643-9.
3. Kroschinsky F, Weise M, Illmer T, Haenel M, Bornhaeuser M, Hoeffken G, et al. Outcome and prognostic features of intensive care unit treatment in patients with haematological malignancies. *Intensive Care Med.* 2002;28:1294-300.
4. Hampshire PA, Welch CA, McCrossan LA, Francis K, Harrison DA. Admission factors associated with hospital mortality in patients with haematological malignancy admitted to UK adult, general critical care units: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care.* 2009;13:R137.
5. Bird GT, Farquhar-Smith P, Wigmore T, Potter M, Gruber PC. Outcomes and prognostic factors in patients with haematological malignancy admitted to a specialist cancer intensive care unit: a 5 yr study. *Br J Anaesth.* 2012;108:452-9.
6. Azoulay E, Alberti C, Bornstain C, Leleu G, Moreau D, Recher C, et al. Improved survival in cancer patients requiring mechanical ventilatory support: impact of non-invasive mechanical ventilatory support. *Crit Care Med.* 2001;29:519-25.
7. Sella G, Herrera ME, Muñoz A, Aragonés R, Delgado M. Pacientes hematológicos admitidos en cuidados intensivos: análisis de supervivencia. *Med Intensiva.* 2001;25:145-51.
8. Shorr AF, Susla GM, O'Grady NP. Pulmonary infiltrates in the non-HIV-infected immunocompromised patient: etiologies, diagnostic strategies and outcomes. *Chest.* 2004;125:260-71.
9. Mehta S, Hill N. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:77-87.
10. Evans TW. International Consensus Conference in Intensive Care Medicine: non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. Organised jointly by the American Thoracic Society, the European Respiratory Society, the European Society of Intensive Care Medicine, and the Société de Réanimation de Langue Française, and approved by the ATS Board of Directors, December 2000. *Intensive Care Med.* 2001;27:166-78.
11. 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 haematologic malignancies: a pilot study. *Intensive Care Med.* 1998;28:1283-8.



12. Antonelli M, Conti G, Bui M, Costa MG, Lappa A, Rocco M, et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. *JAMA*. 2000;283:235–41.
13. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 2001;344:481–7.
14. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44 Suppl 2:S27–72.
15. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:818–24.
16. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham EA, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. *Intensive Care Med*. 2003;29:530–8.
17. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med*. 1995;23:1638–52.
18. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med*. 2000;342:1301–8.
19. 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.
20. Molina R, Bernal T, Borges M, Zaragoza R, Bonastre J, Granada RM, et al., for the EMEHU study investigators. Ventilatory support in critically ill hematology patients with respiratory failure. *Crit Care*. 2012;16:R133.
21. Lecuyer L, Chevret S, Guidet B, Aegerter P, Martel P, Schlemmer B, et al. Case volume and mortality in haematological patients with acute respiratory failure. *Eur Respir J*. 2008;32:748–54.
22. Gristina GR, Antonelli M, Conti G, Ciarlone A, Rogante S, Rossi C, et al., on behalf of the GiViTI. Non-invasive versus invasive ventilation for acute respiratory failure with haematologic malignancies: A 5-year multicenter observational survey. *Crit Care Med*. 2011;39:2232–9.
23. Hill N, Brennan J, Garpestad E, Nava S. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2007;35:2402–7.
24. Adda M, Coquet I, Darmon M, Thiery G, Schlemmer B, Azoulay E. Predictors of noninvasive ventilation failure in patients with haematologic malignancy and acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2008;36:2766–72.
25. Thiery G, Azoulay E, Darmon M, Ciroidi M, de Miranda S, Lévy V, et al. Outcome of cancer patients considered for intensive care unit admission: a hospital-wide prospective study. *J Clin Oncol*. 2005;23:4406–13.
26. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax*. 2002;57:192–211.
27. Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet*. 2009;374:250–9.
28. Ferrer M, Esquinas A, León M, González G, Alarcón A, Torres A. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:1438–44.
29. 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.
30. 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.
31. Rana S, Jenad H, Gay PC, Buck CF, Hubmayr RD, Gajic O. Failure of noninvasive ventilation in patients with acute lung injury: observational cohort study. *Crit Care*. 2006;10:R79.
32. 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;2:455–60.
33. 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.