



PUESTA AL DÍA EN MEDICINA INTENSIVA: VENTILACIÓN MECÁNICA EN DIFERENTES ENTIDADES

Ventilación mecánica no invasiva en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y en el edema agudo de pulmón cardiogénico

G. Rialp Cervera*, A. del Castillo Blanco, O. Pérez Aizcorreta y L. Parra Morais,
por el GT-IRA de la SEMICYUC

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, Illes Balears, España

PALABRAS CLAVE

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica;
Insuficiencia cardiaca congestiva;
Ventilación no invasiva con presión positiva;
Presión positiva continua de aire;
Mortalidad;
Intubación;
Resultado del tratamiento;
Revisión

Resumen La ventilación no invasiva (VNI) junto con el tratamiento convencional mejora la evolución de los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda por descompensación hipercápnica de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o por edema agudo de pulmón cardiogénico (EAPC). Esta revisión resume los principales efectos de la VNI en dichas enfermedades. En la EPOC la VNI mejora el intercambio de gases y la clínica, reduce la necesidad de intubación endotraqueal, la mortalidad hospitalaria y la estancia hospitalaria en comparación con la oxigenoterapia convencional. Además, puede evitar la reintubación y disminuir el tiempo de ventilación mecánica invasiva. En el EAPC el tratamiento con VNI acelera la remisión de los síntomas y la normalización gasométrica, reduce la necesidad de intubación endotraqueal y se asocia a una tendencia a menor mortalidad sin aumentar la incidencia de infarto de miocardio. La modalidad ventilatoria utilizada en el EAPC no afecta el pronóstico de los pacientes.

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

KEYWORDS

Chronic obstructive pulmonary disease;
Congestive heart failure;
Noninvasive positive-pressure ventilation;
Continuous positive airway pressure;
Mortality;

Noninvasive mechanical ventilation in chronic obstructive pulmonary disease and in acute cardiogenic pulmonary edema

Abstract Noninvasive ventilation (NIV) with conventional therapy improves the outcome of patients with acute respiratory failure due to hypercapnic decompensation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or acute cardiogenic pulmonary edema (ACPE). This review summarizes the main effects of NIV in these pathologies. In COPD, NIV improves gas exchange and symptoms, reducing the need for endotracheal intubation, hospital mortality and hospital stay compared with conventional oxygen therapy. NIV may also avoid reintubation and may decrease the length of invasive mechanical ventilation. In ACPE, NIV accelerates the remission of symptoms and the normalization of blood gas parameters, reduces the need for endotracheal intubation, and is associated with a trend towards lesser mortality, without increasing

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: grialp@gmail.com (G. Rialp Cervera).

Intubation;
Treatment outcome;
Review

the incidence of myocardial infarction. The ventilation modality used in ACPE does not affect the patient prognosis.

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

Introducción

Desde sus inicios en los años 80 la aplicación de la ventilación no invasiva (VNI) en el paciente con insuficiencia respiratoria aguda (IRA) ha aumentado de forma progresiva como alternativa a la intubación endotraqueal en las unidades de cuidados intensivos (UCI)¹⁻³, llegando incluso a duplicar su tasa de utilización en un periodo de 7 años^{1,3}. El empleo de la VNI tiene lugar en el 11–23% de todos los pacientes ventilados^{1,3,4}, lo que supone una utilización del 8–13% entre todos los pacientes ingresados en la UCI^{1,3,4}.

La VNI se considera un tratamiento de primera elección junto al tratamiento convencional en la IRA hipercápnica en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), en la IRA del edema agudo de pulmón cardiogénico (EAPC) o de la inmunodepresión, en ausencia de contraindicaciones. Es importante subrayar que el fracaso de la VNI puede asociarse potencialmente a la ventilación mecánica (VM) invasiva prolongada⁵ y a un aumento de mortalidad, de forma que se han descrito mortalidades superiores al 45% en poblaciones no seleccionadas de pacientes¹. La correcta selección de los pacientes para el uso de la VNI es esencial, ya que la aplicación de la VNI no debe demorar la intubación endotraqueal sino evitarla.

En esta revisión nos centraremos en la aplicación de la VNI en 2 tipos de IRA muy prevalentes en nuestro medio y en los que la VNI ha demostrado claros beneficios, como son los pacientes con EPOC y los pacientes con EAPC.

Para la redacción de esta revisión utilizamos el término VNI para designar cualquier tipo de asistencia respiratoria de forma no invasiva, ya sea inspiratoria, espiratoria o ambas, *continuous positive airway pressure* (CPAP) para la aplicación de presión positiva al final de la espiración (PEEP) de forma no invasiva (bien sea con mascarilla con sistema propio de CPAP o con conexión a la VM), y VNI con presión positiva (VNPP) para la aplicación de la VNI con soporte inspiratorio (presión de soporte, ventilación proporcional asistida, BiPAP, PS S/T, etc.) con o sin PEEP.

Utilización de la ventilación no invasiva en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Epidemiología

La EPOC es una enfermedad asociada a una alta morbimortalidad, afectando hasta al 10% de la población española según el estudio EPI-SCAN⁶. La exacerbación de la EPOC constituye el 20% de los motivos de consulta en los servicios de urgencias y se estima que aproximadamente un 25% presenta acidosis a su llegada. El tratamiento de las exacerbaciones está basado en el tratamiento farmacológico y de soporte respiratorio. La evidencia de los beneficios de la VNI

en la IRA hipercápnica en los pacientes con EPOC ha sido ampliamente demostrada por la literatura científica y avallada tanto por el alto grado de recomendación de las guías⁷ como por el progresivo aumento de su uso en los últimos años por parte de los especialistas. En un registro realizado en hospitales americanos durante el periodo de 1998-2008 sobre el uso de la VM en pacientes con exacerbación de la EPOC, se objetivó un incremento progresivo a lo largo de los años del uso de la VNI de un 462% (del 1 al 4,5% de todos los ingresos), junto con un descenso del 42% en el uso de la VM invasiva (del 6 al 3,5% de todos los ingresos)⁸. A nivel europeo, durante el año 2008, se realizó un estudio sobre el uso de la VNI, siendo el tratamiento de la IRA hipercápnica la principal indicación de VNI (48%)⁹.

Efectos fisiopatológicos

En la exacerbación de la EPOC se produce un aumento de la carga mecánica debido a las elevadas resistencias al flujo aéreo y a la hiperinsuflación dinámica que conllevará inicialmente un aumento del trabajo respiratorio y de la PEEP intrínseca. La evolución en fases posteriores es hacia la fatiga muscular y el consiguiente deterioro clínico-gasométrico. La hiperinsuflación dinámica se produce por un tiempo espiratorio insuficiente para alcanzar el volumen de reposo del sistema respiratorio, incrementándose respiración tras respiración. En estas circunstancias la VNPP tiene efectos beneficiosos que resumimos a continuación y que se representan en la [figura 1](#). Por una parte, mediante la aplicación de una presión inspiratoria positiva, se disminuye el trabajo respiratorio, se aumenta la ventilación alveolar y se reduce la frecuencia respiratoria, lo que proporciona un alargamiento del tiempo espiratorio y un menor atrapamiento aéreo. A nivel del intercambio gaseoso, debido al aumento del volumen minuto, se consigue un descenso de la PaCO₂ y un aumento del pH. Por otra parte, la aplicación de una PEEP externa contrarresta el esfuerzo inspiratorio necesario para superar la PEEP intrínseca debida a la hiperinsuflación dinámica que puede llegar a originar hasta el 60% del incremento de trabajo respiratorio, reduciendo de esta forma el trabajo muscular. En la [figura 2](#) se propone un algoritmo de actuación ante un paciente con EPOC con IRA hipercápnica.

Efectos clínicos

La IRA hipercápnica en pacientes con EPOC es la principal indicación de la VNPP, apareciendo los primeros estudios hace más de 2 décadas¹⁰.

Brochard et al.¹⁰ valoraron los beneficios fisiológicos de la VNPP en pacientes con exacerbación de la EPOC y apreciaron una mejoría de la disnea significativa, de la frecuencia respiratoria y del intercambio de gases, con cambios favorables de pH, PaCO₂ y PaO₂. Tras comparar los resultados con

Tabla 1 Resultados de metaanálisis sobre los efectos de la aplicación de ventilación no invasiva en la intubación, la mortalidad hospitalaria y la estancia hospitalaria en pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria aguda hipercápnica

	Intubación RR (IC 95%)	Mortalidad hospitalaria RR (IC 95%)	Estancia hospitalaria DM (IC 95%)
<i>Quon et al., 2008</i> ¹⁶	0,35 (0,26 a 0,47)	0,45 (0,30 a 0,66)	-1,94 d (-3,87 a -0,01)
<i>Ram et al., 2004</i> ¹⁵			
Global	0,42 (0,33 a 0,53)	0,52 (0,35 a 0,76)	-3,24 d (-4,42 a -2,06)
pH 7,30–7,35	0,54 (0,32 a 0,89)	0,45 (0,26 a 0,80)	-0,89 d (-2,92 a 1,14)
pH < 7,30	0,40 (0,30 a 0,53)	0,51 (0,29 a 0,90)	-4,43 d (-5,88 a -2,98)
<i>Fernández et al., 2003</i> ¹⁷	0,29 (0,19 a 0,44)	0,38 (0,23 a 0,63)	–

DM: diferencia media; IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo..

gasométrico (pH, PaCO₂ y PaO₂) y de la frecuencia respiratoria, junto con una reducción significativa de la necesidad de intubación (26 vs. 74%, p=0,001), de la presencia de complicaciones, de la estancia hospitalaria (23 vs. 35 d, p=0,02) y de la mortalidad hospitalaria (9 vs. 29%, p=0,02).

Desde entonces han surgido numerosos estudios que confirman los beneficios de la VNPP en los pacientes con EPOC e IRA hipercápnica en términos de disminución de la necesidad de intubación, de la mortalidad hospitalaria y de la estancia hospitalaria¹². Diferentes metaanálisis han analizado estos resultados, observando un descenso significativo de la necesidad de intubación del 18–28% y de la mortalidad hospitalaria del 10–13%^{13,14}, junto con una reducción significativa de la estancia hospitalaria de 2-5 d^{14–17} (tabla 1).

La mayoría de los pacientes incluidos en los estudios previamente comentados presentaban acidosis respiratoria. Al considerar los estudios que incluyeron pacientes con exacerbaciones menos graves (pH inicial > 7,30) la VNPP no demostró ventajas respecto a la oxigenoterapia convencional^{18,19}, tal y como se confirma en un metaanálisis¹³ al analizar el subgrupo de pacientes con pH > 7,30. Contrariamente, en otro metanálisis en el que no se incluye el estudio de Keenan¹⁸ se detecta una reducción significativa del porcentaje de intubaciones y de la mortalidad en este subgrupo de pacientes¹⁵ (tabla 1).

En definitiva, la aplicación de la VNPP junto al tratamiento médico habitual en pacientes con EPOC e IRA hipercápnica disminuye la incidencia de intubación orotraqueal, la mortalidad hospitalaria y la estancia hospitalaria.

Ventilación no invasiva postextubación

La VM invasiva prolongada durante más de 3 d en pacientes con EPOC está asociada a complicaciones como la atrofia muscular y el aumento del riesgo de neumonía nosocomial, por lo que parece prudente buscar estrategias para acortar el tiempo de la VM. A su vez, la neumonía nosocomial está relacionada con un aumento de la mortalidad. La VNPP podría aplicarse como soporte respiratorio después de la VM invasiva en 3 contextos: facilitar la desconexión de la VM invasiva, prevenir la IRA postextubación o tratar la IRA postextubación.

Ventilación no invasiva para facilitar la desconexión de la ventilación mecánica invasiva

Nava et al.²⁰ valoraron el impacto de la VNPP en pacientes con exacerbación de la EPOC que requirieron VM invasiva durante al menos 36-48 h y fracasaron en la prueba de respiración espontánea. Se aleatorizó a dichos pacientes en 2 grupos: en uno de ellos se continuó con el proceso de desconexión habitual y en el otro se extubó a los pacientes y se aplicó inmediatamente la VNPP. El grupo que recibió la VNPP presentó una menor incidencia de neumonía, un menor tiempo de la estancia en la UCI (15 vs. 24 d, p=0,02) y un aumento de la supervivencia a los 90 d (92 vs. 72%, p < 0,01).

Otro estudio con una población más heterogénea de pacientes (58% con EPOC) que presentaron fracaso en las pruebas de desconexión de la VM durante 3 d consecutivos comparó la extubación y la aplicación de la VNPP con el proceso de desconexión convencional²¹. El grupo tratado con VNPP presentó una menor incidencia de neumonía nosocomial y de necesidad de traqueostomía, así como una menor estancia tanto en la UCI como en el hospital, junto con una mayor supervivencia en la UCI y a los 90 d.

En el estudio VENISE²², publicado recientemente, se incluyeron 208 pacientes con IRA hipercápnica (69% con EPOC) en los que había fallado un primer intento de desconexión. Los pacientes fueron aleatorizados en 3 grupos de tratamiento que consistían en: un primer grupo seguía el proceso de desconexión convencional (mediante pruebas de desconexiones diarias o reducción progresiva de presión de soporte), un segundo grupo era extubado seguido de oxigenoterapia convencional, y un tercer grupo era extubado y conectado a VNPP. No se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de reintubaciones a los 7 d (30, 37 y 32%, respectivamente). Cabe destacar que se permitió el uso de la VNPP como técnica de rescate con unas tasas de éxito como terapia de rescate del 45% en el grupo de desconexión convencional y del 58% en el de oxigenoterapia. Sin embargo, sí se apreció un descenso significativo del riesgo de IRA postextubación en el grupo de la VNPP (54, 71 y 33%, respectivamente, p < 0,001). El hecho de diseñar un grupo con extubación tras el fracaso en la prueba de desconexión de la VM, seguido de oxigenoterapia sin seguir ningún protocolo de desconexión, ha sido motivo de críticas desde el punto de vista ético.

Tabla 2 Factores de riesgo de desarrollar insuficiencia respiratoria aguda postextubación*Nava et al., 2005*²⁴:

Más de un fallo consecutivo en las pruebas de desconexión de la VM
 Antecedentes de insuficiencia cardiaca
 PaCO₂ > 45 mmHg postextubación
 Más de una comorbilidad
 Estridor de vía aérea superior que no precise reintubación inmediata
 Tos inefectiva o broncorrea

*Ferrer et al., 2006*²⁵:

Edad mayor de 65 años
 Insuficiencia cardiaca como causa de la intubación
 APACHE II > 12 puntos el día de la extubación

Ventilación no invasiva en la prevención de la insuficiencia respiratoria aguda postextubación

La VNPP aplicada inmediatamente tras la extubación reglada podría disminuir el riesgo de desarrollar IRA postextubación y prevenir la necesidad de reintubación, siendo este último un factor independiente del riesgo de neumonía nosocomial y de mortalidad.

Los distintos estudios realizados para valorar la eficacia de la VNPP en prevenir la IRA postextubación han obtenido resultados dispares²³⁻²⁵, hallándose un posible beneficio en pacientes muy seleccionados con alto riesgo de desarrollar IRA postextubación (tabla 2). Así, Nava et al.²⁴, en pacientes con riesgo de reintubación, de los cuales el 32% tenían EPOC, describieron que el uso de la VNPP inmediatamente postextubación comparado con el manejo convencional se asociaba a un menor porcentaje de reintubaciones junto con una reducción del 10% del riesgo de fallecer en la UCI. En la misma línea, Ferrer et al.²⁵, en pacientes con alto riesgo de desarrollar IRA postextubación, de los cuales un 51% tenían EPOC, observaron una disminución significativa de la IRA postextubación en el grupo tratado con VNPP (16 vs. 33%, $p=0,029$) junto con una disminución de la mortalidad en la UCI (2 vs. 12%, $p=0,015$) que no se mantenía a los 90 d. En este mismo estudio, en un subanálisis en el que se compararon los pacientes con y sin hipercapnia durante el test de respiración espontánea, observaron que la aplicación de la VNPP disminuía tanto la mortalidad en la UCI como a los 90 d en los pacientes con hipercapnia. Por este motivo, el mismo grupo de investigadores, en un estudio más reciente con 106 pacientes intubados con enfermedades respiratorias crónicas (62% con EPOC) e IRA hipercápica en fase de desconexión de la VM y con prueba de desconexión bien tolerada, comparó el tratamiento con VNPP postextubación con la oxigenoterapia convencional²⁶. De nuevo, el grupo que recibió VNPP presentó menor incidencia de IRA postextubación (15 vs. 48%, $p<0,0001$) junto con una disminución de la mortalidad a los 90 d ($p=0,015$).

Ventilación no invasiva en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda postextubación

Los estudios realizados sobre el uso de la VNPP en el tratamiento de la IRA postextubación arrojan resultados desalentadores^{27,28}, llegando a observarse una mayor

Tabla 3 Factores predictivos de éxito y de fracaso del uso de la ventilación no invasiva

Éxito	Fracaso
Menor edad	Asincronías con el respirador
pH inicial 7,25-7,35	Intolerancia a la máscara
Adecuado nivel de conciencia inicial	pH inicial < 7,20
Respuesta satisfactoria tras una hora de VNI (mejoría pH, PaCO ₂ y FR)	Diagnóstico de neumonía
	Secreciones respiratorias abundantes
	Encefalopatía
	APACHE II > 20 puntos

FR: frecuencia respiratoria.

mortalidad en relación con el uso de la VNPP²⁷. Cabe destacar, sin embargo, el bajo porcentaje de pacientes con EPOC incluidos en ambos estudios (alrededor del 10%), lo que podría justificar la realización de nuevos estudios en este subgrupo de pacientes.

Modalidades ventilatorias

Comúnmente se ha utilizado la modalidad de presión de soporte en la VNI en la IRA hipercápica de la EPOC. Debido a que se administra un nivel de soporte inspiratorio constante hay una reducción de la variabilidad del patrón respiratorio y esto puede asociarse a asincronías o sobredistensión. Hay modalidades más recientes que utilizan un sistema de administración de ayuda inspiratoria más fisiológica para mejorar la sincronía entre el paciente y el respirador. Una de ellas es la ventilación asistida proporcional (PAV) en la que se aplica una asistencia inspiratoria proporcional al flujo inspiratorio realizado. El grado de asistencia es programado en función de la resistencia de las vías aéreas y de la *compliance*. Sin embargo, a pesar de que esta modalidad resulta atractiva, no se ha podido demostrar ventajas respecto a la presión de soporte hasta la fecha²⁹. Otra de las modalidades de reciente aparición es la asistencia ventilatoria ajustada neuralmente (NAVA). Esta modalidad se basa en la detección de la contracción diafragmática a través de electrodos esofágicos. La VNI con esta modalidad parece que disminuye las asincronías graves observadas con presión de soporte con similares resultados en el intercambio de gases³⁰.

Predictores de éxito y fracaso de la ventilación no invasiva

El porcentaje de fracaso de la VNPP en pacientes con EPOC e IRA hipercápica que finalmente necesitan intubación endotraqueal es inferior al 25%^{11,12,31,32}. Los parámetros asociados al éxito y al fracaso de la técnica se resumen en la tabla 3. Un adecuado nivel de conciencia al inicio de la VNPP y la mejoría del pH, PaCO₂ y del nivel de conciencia tras 1 h de VNPP están relacionados con una buena respuesta a la VNPP en la IRA hipercápica en pacientes con EPOC³². De un estudio observacional reciente se desprende que, en los pacientes en los que fracasa la VNI, el rango de tiempo de VNI previo a la intubación es muy amplio y que el aumento de la duración de la VNI previa a la intubación se asocia

Tabla 4 Principales ventajas e inconvenientes de distintas interfases para la aplicación de la ventilación no invasiva

	Ventajas	Inconvenientes
Máscara nasal	Permite ingestión, comunicación oral y expectoración	Presencia de fugas Necesidad de permeabilidad nasal Úlceras de decúbito faciales
Máscara oronasal	Permite respiración por nariz y boca. Menor necesidad de colaboración del paciente que con máscara nasal	Dificultad para la comunicación oral y la expectoración Vómito Claustrofobia Úlceras de decúbito faciales
Máscara facial total	Reducción de fugas Menor necesidad de colaboración del paciente que con máscara oronasal Mejor adaptación en pacientes con deformidades faciales	Dificultad para la comunicación oral y la expectoración Vómito Claustrofobia
Helmet	Reducción de fugas Ausencia de úlceras de decúbito faciales	Vómito Claustrofobia Reinhalación Ruido Asincronías Úlceras de decúbito axilares

con una disminución de la supervivencia hospitalaria, aunque solo en el grupo sin enfermedad cardíaca o respiratoria previa³³. De ahí la importancia de la ventana temporal para evaluar el éxito o fracaso de la técnica de forma que se eviten demoras en la intubación que podrían asociarse a peor pronóstico.

Por otra parte, la precocidad del inicio de la VNPP es fundamental en el éxito de la técnica. Se debe evitar la extenuación del paciente, asociada a una marcada acidosis respiratoria y eventual encefalopatía, ya que en estas condiciones existe un alto riesgo de fracaso. De la misma forma, la presencia de neumonía o síndrome de distrés respiratorio agudo son factores asociados al fracaso de la técnica³⁴.

La mala tolerancia a la técnica está asociada con el fracaso de la VNPP, siendo la asincronía uno de los factores más relacionados. Se considera asincronía la presencia de *trigger* (o disparo) inefectivo, doble *trigger*, *autotrigg*er, ciclado prematuro o ciclado tardío. Dicha asincronía está presente hasta en un 43% de los pacientes, siendo el nivel de la presión de soporte y la magnitud de las fugas los principales responsables de las asincronías graves³⁵.

El tipo de mascarilla también tiene un papel importante en la tolerancia de la técnica por parte de los pacientes. Las principales interfases disponibles actualmente son las máscaras nasales, buconasales, faciales o cascos (*helmet*), siendo las buconasales las preferidas en presencia de IRA tanto por los pacientes como por los especialistas⁹. En la [tabla 4](#) se exponen las principales ventajas e inconvenientes de dichas interfases.

Aunque la mayoría de los estudios sobre la VNPP se han realizado en unidades de cuidados intensivos, en los últimos años se ha extendido su uso a servicios de urgencias y plantas de Neumología con resultados igual de satisfactorios¹⁵. En un registro europeo realizado en 2008⁹ el uso de la VNPP fue mayor por parte de neumólogos comparado con intensivistas

o anestesiólogos. En los pacientes con riesgo de fracaso de la VNI ([tabla 3](#)) debería aplicarse la técnica en unidades con personal experto y con capacidad de reacción rápida en caso de fracaso de la técnica^{31,36}. Estos requisitos se cumplen en las unidades de cuidados intensivos o semicríticos. Cuando la VNPP se inicia fuera de este ámbito y no se consigue mejorar el intercambio de gases, la frecuencia respiratoria o la disnea, o empeora el grado de encefalopatía o se suma deterioro hemodinámico, debería valorarse el traslado del paciente a este tipo de unidades.

Utilización de la ventilación no invasiva en pacientes con edema agudo de pulmón cardiogénico

Epidemiología

La prevalencia de la insuficiencia cardíaca es del 2-3% de la población y aumenta progresivamente con la edad hasta llegar a un 10-20% entre los pacientes de 70-80 años, siendo la edad media de estos pacientes de 75 años en los países desarrollados. La insuficiencia cardíaca es la causa del 5% de los ingresos hospitalarios urgentes, ocupa el 10% de las camas hospitalarias³⁷ y en el 80% de los episodios de EAPC se aplica la VNI³¹.

Efectos fisiológicos de la ventilación no invasiva

En el EAPC se produce un aumento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo que generan, de forma retrógrada, un aumento de la presión capilar pulmonar y el paso de líquido hacia el intersticio pulmonar y el espacio alveolar. Todo ello da lugar a un aumento de las

Tabla 5 Efectos fisiológicos de la ventilación con presión positiva en pacientes con edema agudo de pulmón cardiogénico:

Efectos cardiovasculares

Disminución de la precarga del ventrículo derecho
Disminución de la poscarga del ventrículo izquierdo
Aumento de la contractilidad miocárdica
Aumento del gasto cardiaco

Efectos pulmonares

Reclutamiento alveolar
Aumento de la capacidad residual funcional
Aumento de la *compliance* pulmonar
Disminución del *shunt* intrapulmonar
Disminución del trabajo respiratorio

resistencias de la vía aérea, una disminución de la capacidad de difusión pulmonar, una disminución de la capacidad residual funcional y un aumento del *shunt* intrapulmonar. El resultado es la aparición de hipoxemia con aumento del trabajo respiratorio.

La aplicación de presión positiva intratorácica en pacientes con edema pulmonar, especialmente con PEEP, sea con o sin soporte inspiratorio, ocasiona, por una parte, una disminución del retorno venoso y de la precarga del ventrículo derecho y, por otra parte, una reducción de la poscarga del ventrículo izquierdo por disminución de la presión transmural (*presión transmural = presión intraventricular - presión intratorácica*), con lo que mejora el gasto cardiaco y la contractilidad miocárdica. Además, en estos pacientes la aplicación de presión positiva favorece el reclutamiento alveolar, aumenta la capacidad residual funcional, la *compliance* pulmonar y la ventilación alveolar, con reducción del *shunt* intrapulmonar y del trabajo respiratorio y mejoría de la oxigenación (tabla 5).

Mención aparte merecen las situaciones de shock cardiogénico o de insuficiencia ventricular derecha en las que la aplicación de la VNI puede llegar a ser deletérea³⁷.

Efectos clínicos

Se ha observado una mejoría clínica (reducción de la frecuencia respiratoria y de la sensación disneica) y gasométrica (aumento de la PaO₂, reducción de la PaCO₂ y de la acidosis) más rápida con la aplicación de la VNI que con la oxigenoterapia convencional³⁸, tanto con CPAP^{39,40} como con VNPP^{41,42}, siendo las diferencias objetivables desde los 30 min de la aplicación de la técnica.

Tanto la VNPP como la CPAP muestran tiempos de respuesta rápidos (a partir de los 30 min)⁴³, siendo, por lo general, más precoz la resolución clínica con la aplicación de la VNPP^{44,45}, alcanzando incluso diferencias de casi una hora entre las 2 técnicas⁴⁴. De forma semejante, estudios con base fisiológica han evidenciado que, aunque el uso de la CPAP se asocia a una reducción del trabajo respiratorio en pacientes con EAPC, este efecto es mayor con el uso de la VNPP⁴⁶.

Otros estudios apuntan que la VNI en el EAPC puede ser particularmente beneficiosa en pacientes con hipercapnia al reducir el porcentaje de intubaciones respecto a los

no hipercápnicos^{41,47}. En el estudio de Nava et al.⁴¹, sin embargo, el subgrupo de pacientes hipercápnicos estaba formado en un 72% por pacientes que además tenían una EPOC, mientras que en el subgrupo no hipercápnico estos representan solo el 11%, lo que hace pensar que no es la hipercapnia por sí sola el indicador de éxito sino, probablemente, la enfermedad subyacente. En el estudio de Noura et al.⁴⁴ se realiza un subanálisis de los pacientes con hipercapnia. En estos pacientes se compara la CPAP con la VNPP y no se observan diferencias en la evolución de los pacientes entre las 2 técnicas.

Efectos sobre la estancia hospitalaria

La duración media de aplicación de la VNI en el EAPC es de entre 2 y 4 h⁴⁸. La estancia hospitalaria no se ve modificada por el uso de la VNI respecto al tratamiento convencional, siendo esta de 8-14 d^{38,39,41,42,48}.

Efectos sobre la necesidad de intubación endotraqueal

El porcentaje de intubación endotraqueal en pacientes con EAPC tratados con oxigenoterapia convencional es de 10-28% según las series, mientras que con la aplicación de la VNI desciende a valores de 3-12%, tanto con la CPAP como con la VNPP⁴⁹.

El mayor estudio publicado hasta la fecha para evaluar los efectos de la VNI en el EAPC se publicó en 2008 por Gray et al.³⁸. En este estudio se aleatorizaron 1.069 pacientes en 3 grupos de tratamiento: CPAP, VNPP y un grupo de control con oxigenoterapia convencional. Los autores observaron una mejoría más rápida de la sensación de disnea y del pH con el uso de la CPAP o la VNPP en comparación con la oxigenoterapia convencional sin detectar diferencias significativas en la mortalidad o la necesidad de intubación entre los grupos ni en la estancia hospitalaria ni en la incidencia de infarto de miocardio. Hay que resaltar que en este estudio se excluyeron los pacientes más graves (que potencialmente podrían ser los que mayor beneficio obtuvieran con la técnica) con un porcentaje global de intubaciones inferior al 3% y que, además, un 15% de los pacientes del grupo con oxigenoterapia convencional fue rescatado con la VNI.

La mayoría de los estudios aleatorizados muestran una clara tendencia a una disminución en la necesidad de intubación con el tratamiento con VNI^{40,48,50,51}. Los diferentes metaanálisis^{49,52-57} coinciden en observar una reducción significativa del porcentaje de intubaciones con la aplicación de la VNI en comparación con la oxigenoterapia convencional, tal como queda reflejado en la tabla 6, tanto al considerar la CPAP como la VNPP, calculándose una reducción absoluta en la necesidad de intubación del 22 y del 18%, respectivamente⁵⁴.

Al analizar por separado el efecto de la aplicación de la VNPP o de la CPAP en comparación con la oxigenoterapia convencional ambas han demostrado su eficacia en reducir el índice de intubaciones, especialmente la aplicación de la CPAP. En el conjunto de los estudios existentes no se ha demostrado la superioridad de una técnica frente a la otra (tabla 6), observándose similares

Tabla 6 Resultados de distintos metaanálisis sobre la aplicación de ventilación no invasiva en los pacientes con edema agudo de pulmón cardiogénico. Efectos sobre la intubación, la mortalidad hospitalaria y la aparición de síndrome coronario agudo

	Intubación RR (IC95%)	Mortalidad hospitalaria RR (IC95%)	Aparición de SCA RR (IC95%)
<i>CPAP vs. O₂</i>			
Weng 2010 ⁴⁹	0,44 (0,32 a 0,66)	0,64 (0,44 a 0,92)	1,07 (0,84 a 1,37)
Vital 2008 ⁵⁷	0,46 (0,32 a 0,65)	0,58 (0,38 a 0,88)	0,91 (0,37 a 2,24)
Peter 2006 ⁵³	0,44 (0,29 a 0,66)	0,59 (0,38 a 0,90)	0,83 (0,43 a 1,61)
Masip 2005 ⁵²	0,40 (0,27 a 0,58)	0,53 (0,35 a 0,81)	----
<i>VNPP vs. O₂</i>			
Weng 2010 ⁴⁹	0,54 (0,33 a 0,86)	0,82 (0,58 a 1,15)	1,09 (0,87 a 1,37)
Vital 2008 ⁵⁷	0,68 (0,27 a 1,73)	0,70 (0,40 a 1,23)	0,00 (0,00 a 0,00)
Peter 2006 ⁵³	0,50 (0,27 a 0,90)	0,63 (0,37 a 1,10)	1,19 (0,68 a 2,10)
Masip 2005 ⁵²	0,48 (0,30 a 0,76)	0,60 (0,34 a 1,05)	----
<i>VNPP vs. CPAP</i>			
Weng 2010 ⁴⁹	1,23 (0,72 a 2,10)	1,06 (0,72 a 1,57)	1,09 (0,82 a 1,46)
Vital 2008 ⁵⁷	0,92 (0,36 a 2,32)	0,84 (0,26 a 2,78)	1,78 (3,70 a 0,83)
Collins 2006 ⁵⁶	1,00 (0,15 a 6,66)	0,81 (0,30 a 2,17)	----
Peter 2006 ⁵³	0,94 (0,48 a 1,86)	0,75 (0,40 a 1,43)	1,49 (0,92 a 2,42)
Ho 2006 ⁵⁵	0,80 (0,33 a 1,94)	0,76 (0,32 a 1,78)	2,10 (0,91 a 4,84)
<i>VNI vs. O₂</i>			
Vital 2008 ⁵⁷	0,53 (0,34 a 0,83)	0,62 (0,45 a 0,84)	1,24 (0,79 a 1,95)
Collins 2006 ⁵⁶	0,43 (0,21 a 0,87)	0,61 (0,41 a 0,89)	----
Masip 2005 ⁵²	0,43 (0,32 a 0,57)	0,55 (0,40 a 0,78)	

CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; IC: intervalo de confianza; O₂: tratamiento con oxigenoterapia convencional; RR: riesgo relativo; SCA: síndrome coronario agudo; VNI: ventilación no invasiva; VNPP: ventilación no invasiva con presión positiva con asistencia inspiratoria.

porcentajes de intubación con el uso de la CPAP como con la VNPP en el EAPC.

Efectos sobre la mortalidad hospitalaria

Hay controversia sobre el impacto de la VNI en la mortalidad hospitalaria de los pacientes con EAPC. La mayoría de los estudios aleatorizados, a pesar de observar una tendencia a una menor mortalidad en los grupos tratados con VNI, no han demostrado reducciones significativas de la misma^{38,48,51,58}, probablemente debido a la poca potencia de los estudios. La mortalidad de los pacientes que reciben oxigenoterapia convencional se sitúa en torno al 16%, mientras que la de los pacientes tratados con VNI es del 10%⁴⁹.

El efecto de la VNI sobre la mortalidad hospitalaria queda reflejado en distintos metaanálisis en los que se compara esta con la oxigenoterapia convencional^{49,52-57}. En ellos, a pesar de que se basan en estudios con un reducido número de pacientes y con variabilidad en el diseño, coinciden en detectar un descenso significativo de la mortalidad hospitalaria con el uso de la VNI (tabla 6).

Cuando se analizan por separado las 2 modalidades ventilatorias la aplicación de la CPAP mantiene la reducción significativa de la mortalidad en comparación con el tratamiento convencional, con una reducción absoluta del 13%⁵⁴, mientras que la aplicación de la VNPP solo se asocia a una tendencia a dicha disminución, con una reducción absoluta del 7%⁵⁴. Sin embargo, al comparar ambas técnicas entre sí no hay diferencias significativas (tabla 6).

Utilización de la ventilación no invasiva en el síndrome coronario agudo

La preocupación por la aparición de infarto agudo de miocardio (IAM) durante la aplicación de la VNI se debe principalmente a un estudio aleatorizado con pacientes con EAPC en el que se comparó el uso de la VNPP con la CPAP y se observó una tendencia a una mayor aparición de IAM en el grupo de pacientes tratado con VNPP. Sin embargo, este estudio solo incluyó 27 pacientes en total y en el grupo tratado con VNPP había una mayor proporción de pacientes con dolor torácico y bloqueo de la rama izquierda al inicio del estudio⁴⁵. Posteriormente, numerosos estudios aleatorizados no han confirmado estos resultados^{41,43,44,48,58,59}, si bien es cierto que en la mayoría de ellos los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) como causa del EAPC fueron excluidos del estudio^{43,44,59}, especialmente los pacientes tributarios de revascularización inmediata^{41,48,58}.

Los distintos metaanálisis tampoco han detectado una relación entre la aparición de IAM y el uso de la VNI en pacientes con EAPC^{49,53-55,57} ni comparado con la oxigenoterapia convencional ni comparando las 2 técnicas entre sí, tanto durante el tratamiento con VNI^{49,53,54,57} como después de su aplicación⁵⁷ (tabla 6).

Con los resultados que se disponen en la actualidad se recomienda el uso de la VNI en el EAPC en ausencia de shock o SCA tributario de revascularización urgente, sin hacer distinción entre la CPAP o la VNPP⁷.

Utilización de la ventilación no invasiva en el ámbito prehospitalario

El tratamiento en el EAPC debe ser administrado de forma precoz y, por lo tanto, también la VNI, siendo este un tratamiento que ha demostrado ser costo-efectivo si es aplicado de forma temprana. En el ámbito prehospitalario, en un estudio aleatorizado con 71 pacientes con IRA (67% de ellos con EAPC), al comparar el uso de la oxigenoterapia convencional con la CPAP de 10 cm de H₂O se observó una reducción significativa en el porcentaje de intubaciones y en la mortalidad del grupo tratado con CPAP⁶⁰. En otro estudio en el ámbito prehospitalario con 124 enfermos con EAPC se compararon los efectos de la aplicación inmediata de la CPAP durante los primeros 15 min con posterior adición de tratamiento convencional (oxígeno y medicación) con el inicio inmediato del tratamiento convencional y a los 15 min la adición de la CPAP⁵⁰. El grupo con uso precoz de CPAP mostró una mejoría más rápida de las variables fisiológicas (disnea, frecuencia respiratoria, PaCO₂ y PaO₂), una menor necesidad de uso de inótrofos y de intubación y una tendencia a menor mortalidad.

Modalidades ventilatorias

Para la aplicación de la CPAP habitualmente se utilizan máscaras de CPAP sin necesidad de respirador, lo que simplifica la aplicación del tratamiento. Esto es especialmente interesante en el ámbito prehospitalario o en departamentos con poca disponibilidad de medios. Los valores de la PEEP utilizados en el tratamiento del EAPC varían entre 5 y 12,5 cm de H₂O según los estudios.

Para la aplicación de la VNPP es indispensable disponer de un respirador. Para el tratamiento del EAPC los valores de la PEEP, como en el caso de la CPAP, no deberían ser inferiores a 5 cm de H₂O y la asistencia inspiratoria puede oscilar entre 6 y 15 cm de H₂O para conseguir volúmenes corrientes alrededor de 8 ml/kg. En la [figura 2](#) se propone un algoritmo de actuación ventilatoria ante el paciente con EAPC.

Para la elección de la modalidad ventilatoria en el EAPC, como acabamos de exponer en esta revisión, no se ha demostrado la superioridad de una técnica sobre la otra en términos de necesidad de intubación, mortalidad hospitalaria, estancia hospitalaria o incidencia de infarto de miocardio. La técnica a elegir dependerá en primer lugar de la disponibilidad de equipos. A igualdad de recursos y a falta de poder demostrar diferencias en la evolución de los pacientes entre las 2 técnicas debería considerarse de forma preferente el uso de la VNPP frente a la CPAP ya que la reducción del tiempo de resolución clínica debería ser por sí solo un objetivo primordial para el manejo de estos enfermos.

Conclusiones

La utilización de la VNI se considera en la actualidad un tratamiento de primera línea en pacientes con IRA hipercápnica en la EPOC o en el EAPC.

En pacientes con EPOC e IRA hipercápnica la utilización de la VNPP ha demostrado acelerar la resolución clínica y

gasométrica, reducir el índice de intubaciones, la mortalidad hospitalaria y la estancia hospitalaria, incluyéndose actualmente dentro del tratamiento convencional de la IRA en estos pacientes. Puede valorarse la utilización de la VNPP profiláctica en la desconexión de la VM invasiva en pacientes con EPOC de alto riesgo.

De la misma forma, en el EAPC la VNI acorta el tiempo de resolución clínica, acelera la mejoría en el intercambio de gases, disminuye la necesidad de intubación endotraqueal y se asocia a una tendencia a una menor mortalidad, tanto con el uso de la CPAP como de la VNPP. La modalidad ventilatoria a elegir en el EAPC depende principalmente de la disponibilidad de medios, eligiendo preferentemente la VNPP por el mayor efecto en la reducción del trabajo respiratorio y rapidez de mejoría clínica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, Frutos-Vivar F, Apezteguia C, Brochard L, et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:170-7.
2. Girou E, Brun-Buisson C, Taillé S, Lemaire F, Brochard L. Secular trends in nosocomial infections and mortality associated with noninvasive ventilation in patients with exacerbation of COPD and pulmonary edema. *JAMA.* 2003;290:2985-91.
3. Demoule A, Girou E, Richard JC, Taillé S, Brochard L. Increased use of noninvasive ventilation in French intensive care units. *Intensive Care Med.* 2006;32:1747-55.
4. Lilly CM, Zuckerman IH, Badawi O, Riker RR. Benchmark data from more than 240,000 adults that reflect the current practice of critical care in the United States. *Chest.* 2011;140:1232-42.
5. Añón JM, Gómez-Tello V, González-Higueras E, Oñoro JJ, Córcoles V, Quintana M, et al. Modelo de probabilidad de ventilación mecánica prolongada. *Med Intensiva.* 2012;36:488-95.
6. Soriano JB, Miravittles M, Borderías L, Duran-Tauleria E, García Río F, Martínez J, et al. [Geographical variations in the prevalence of COPD in Spain: relationship to smoking, death rates and other determining factors]. *Arch Bronconeumol.* 2010;46:522-30.
7. Keenan SP, Sinuff T, Burns KE, 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.* 2011;183:E195-214.
8. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, Ramos RM, Satterwhite L, Krishnan JA, et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:152-9.
9. Crimi C, Noto A, Princi P, Esquinas A, Nava S. A European survey of noninvasive ventilation practices. *Eur Respir J.* 2010;36:362-9.
10. Brochard L, Isabey D, Piquet J, Amaro P, Mancebo J, Messadi AA, et al. Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask. *N Engl J Med.* 1990;323:1523-30.
11. 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.

12. 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*. 2000;355:1931-5.
13. 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.
14. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J, Warn D. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure-a meta-analysis update. *Crit Care Med*. 2002;30:555-62.
15. Ram FS, 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. doi:10.1002/14651858.CD004104.pub3.
16. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2008;133:756-66.
17. 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.
18. Keenan SP, Powers CE, McCormack DG. Noninvasive positive-pressure ventilation in patients with milder chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a randomized controlled trial. *Respir Care*. 2005;50:610-6.
19. Barbé F, Togores B, Rubi 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.
20. Nava S, Ambrosino N, Clini E, Prato M, Orlando G, Vitacca M, et al. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1998;128:721-8.
21. Ferrer M, Esquinas A, Arancibia F, Bauer TT, Gonzalez G, Carrillo A, et al. Noninvasive ventilation during persistent weaning failure: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:70-6.
22. Girault C, Bubenheim M, Abroug F, Diehl JL, Elatrous S, Beuret P, et al. Noninvasive ventilation and weaning in patients with chronic hypercapnic respiratory failure: a randomized multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:672-9.
23. Su CL, Chiang LL, Yang SH, Lin HI, Cheng KC, Huang YC, et al. Preventive use of noninvasive ventilation after extubation: a prospective, multicenter randomized controlled trial. *Respir Care*. 2012;57:204-10.
24. Nava S, Gregoretti C, Fanfulla F, Squadrone E, Grassi M, Carlucci A, et al. Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high-risk patients. *Crit Care Med*. 2005;33:2465-70.
25. Ferrer M, Valencia M, Nicolas JM, Bernadich O, Badia JR, Torres A. Early noninvasive ventilation averts extubation failure in patients at risk: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:164-70.
26. Ferrer M, Sellarés J, Valencia M, Carrillo A, Gonzalez G, Badia JR, et al. Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374:1082-8.
27. 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.
28. Keenan SP, Powers C, McCormack DG, Block G. Noninvasive positive-pressure ventilation for postextubation respiratory distress: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;287:3238-44.
29. Giannouli E, Webster K, Roberts D, Younes M. Response of ventilator-dependent patients to different levels of pressure support and proportional assist. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1716-25.
30. Bertrand PM, Futier E, Coisel Y, Matecki S, Jaber S, Constantin JM. Neurally adjusted ventilator assist versus pressure support ventilation for noninvasive ventilation during acute respiratory failure: a cross-over physiological study. *Chest*. 2012 [en prensa] 10.1378/chest.12-0424.
31. Fernández-Vivas M, González-Díaz G, Caturla-Such J, Delgado-Vilchez 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*. 2009;33:153-60.
32. Antón A, Güell R, Gómez J, Serrano J, Castellano A, Carrasco JL, et al. Predicting the result of noninvasive ventilation in severe acute exacerbations of patients with chronic airflow limitation. *Chest*. 2000;117:828-33.
33. 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.
34. 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.
35. Vignaux L, Vargas F, Roeseler J, Tassaux D, Thille AW, Kossowsky MP, et al. Patient-ventilator asynchrony during non-invasive ventilation for acute respiratory failure: a multicenter study. *Intensive Care Med*. 2009;35:840-6.
36. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute Respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:283-91.
37. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica (2008). Versión corregida 03/03/2010. *Revista Española de Cardiología* 2008; 61:1329. e1-1329.e70.
38. Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med*. 2008;359:142-51.
39. Bersten AD, Holt AW, Vedig AE, Skowronski GA, Baggoley CJ. Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. *N Engl J Med*. 1991;325:1825-30.
40. Räsänen J, Heikkilä J, Downs J, Nikki P, Väisänen I, Viitanen A. Continuous positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Am J Cardiol*. 1985;55:296-300.
41. Nava S, Carbone G, DiBattista N, Bellone A, Baiardi P, Cosentini R, et al. Noninvasive ventilation in cardiogenic pulmonary edema: a multicenter randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:1432-7.
42. Masip J, Betbesé AJ, Páez J, Vecilla F, Cañizares R, Padró J, et al. Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomised trial. *Lancet*. 2000;356:2126-32.
43. Ferrari G, Olliveri F, de Filippi G, Milan A, Aprà F, Boccuzzi A, et al. Noninvasive positive airway pressure and risk of myocardial infarction in acute cardiogenic pulmonary

- edema: continuous positive airway pressure vs noninvasive positive pressure ventilation. *Chest*. 2007;132:1804-9.
44. Nouira S, Boukef R, Bouida W, Kerkeni W, Beltaief K, Boubaker H, et al. Non-invasive pressure support ventilation and CPAP in cardiogenic pulmonary edema: a multicenter randomized study in the emergency department. *Intensive Care Med*. 2011;37:249-56.
 45. Mehta S, Jay GD, Woolard RH, Hipona RA, Connolly EM, Cimini DM, et al. Randomized, prospective trial of bilevel versus continuous positive airway pressure in acute pulmonary edema. *Crit Care Med*. 1997;25:620-8.
 46. Chadda K, Annane D, Hart N, Gajdos P, Raphaël JC, Lofaso F. Cardiac and respiratory effects of continuous positive airway pressure and noninvasive ventilation in acute cardiac pulmonary edema. *Crit Care Med*. 2002;30:2457-61.
 47. Rusterholtz T, Kempf J, Berton C, Gayol S, Tournoud C, Zaehring M, et al. Noninvasive pressure support ventilation (NIPSV) with face mask in patients with acute cardiogenic pulmonary edema (ACPE). *Intensive Care Med*. 1999;25:21-8.
 48. Park M, Sangean MC, Volpe Mde S, Feltrim MI, Nozawa E, Leite PF, et al. Randomized, prospective trial of oxygen, continuous positive airway pressure, and bilevel positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Crit Care Med*. 2004;32:2407-15.
 49. Weng CL, Zhao YT, Liu QH, Fu CJ, Sun F, Ma YL, et al. Meta-analysis: Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med*. 2010;152:590-600.
 50. Plaisance P, Pirracchio R, Berton C, Vicaut E, Payen D. A randomized study of out-of-hospital continuous positive airway pressure for acute cardiogenic pulmonary oedema: physiological and clinical effects. *Eur Heart J*. 2007;28:2895-901.
 51. L'Her E, Duquesne F, Girou E, de Rosiere XD, le Conte P, Renault S, et al. Noninvasive continuous positive airway pressure in elderly cardiogenic pulmonary edema patients. *Intensive Care Med*. 2004;30:882-8.
 52. 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.
 53. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J, Graham P, Bersten AD. Effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. *Lancet*. 2006;367:1155-63.
 54. Winck JC, Azevedo LF, Costa-Pereira A, Antonelli M, Wyatt JC. Efficacy and safety of non-invasive ventilation in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema-a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2006;10:R69.
 55. 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*. 2006;10:R49.
 56. Collins SP, Mielniczuk LM, Whittingham HA, Boseley ME, Schramm DR, Storrow AB. The use of noninvasive ventilation in emergency department patients with acute cardiogenic pulmonary edema: a systematic review. *Ann Emerg Med*. 2006;48:260-9.
 57. Vital FM, Saconato H, Ladeira MT, Sen A, Hawkes CA, Soares B, et al. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary edema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008. CD005351. doi:10.1002/14651858.CD005351.pub2.
 58. Crane SD, Elliott MW, Gilligan P, Richards K, Gray AJ. Randomised controlled comparison of continuous positive airways pressure, bilevel non-invasive ventilation, and standard treatment in emergency department patients with acute cardiogenic pulmonary oedema. *Emerg Med J*. 2004;21:155-61.
 59. Bellone A, Monari A, Cortellaro F, Vettorello M, Arlati S, Coen D. Myocardial infarction rate in acute pulmonary edema: noninvasive pressure support ventilation versus continuous positive airway pressure. *Crit Care Med*. 2004;32:1860-5.
 60. Thompson J, Petrie DA, Ackroyd-Stolarz S, Bardua DJ. Out-of-hospital continuous positive airway pressure ventilation versus usual care in acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med*. 2008;52:232-41.