



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Proyecto de investigación:

Ensayo clínico aleatorizado sobre el ajuste de la Presión Positiva al final de la Espiración (PEEP) en Ventilación No Invasiva mediante Auto-PEEP en pacientes con exacerbación de EPOC y Edema Agudo de Pulmón Cardiogénico

Alumno: Héctor Real Gelardo

Tutor: Pascual Marco Vera

Índice de contenido

Índice de contenido	3
1. Resumen y Abstract	5
1.1. Resumen	5
1.2. Abstract	5
2. Palabras clave	7
3. Introducción	9
3.1. Justificación del tema	9
3.2. Antecedentes científicos	14
3.3. Pregunta de investigación	14
4. Hipótesis	17
5. Objetivos	19
5.1. Objetivo principal	19
5.2. Objetivos secundarios	19
6. Material y métodos	21
6.1. Diseño	21
6.2. Contexto	23
6.3. Consideraciones éticas	23
6.4. Sujetos.....	24
6.5. Tiempo de Ejecución	25
6.6. Variables de estudio	25

6.7.	Recogida de variables	26
6.8.	Análisis de datos	27
7.	Resultados.....	29
8.	Conclusión y discusiones	29
9.	Bibliografía.....	31
10.	ANEXO I - Proceso de búsqueda de antecedentes científicos	33
10.1.	Definición de la pregunta clínica siguiendo el formato PICO/PIR	33
10.2.	Selección de las fuentes de información más adecuadas y justificación de la elección	33
10.3.	Formulación de la ecuación de búsqueda	34
10.4.	Búsqueda	35
10.5.	Resultados	38
10.6.	Conclusiones	40



Índice de figuras

<i>FIGURA 1. CURVA FLUJO-TIEMPO EN CONDICIONES NORMALES</i>	12
<i>FIGURA 2. CURVA FLUJO-TIEMPO EN CONDICIONES DE ATRAPAMIENTO AÉREO (VÉASE FLECHA INDICATIVA)</i>	12

1. Resumen y Abstract

1.1. Resumen

Introducción: La Ventilación No Invasiva (VNI) constituye el tratamiento de primera línea de pacientes con insuficiencia respiratoria por Agudización de EPOC y/o Edema Agudo de Pulmón Cardiogénico. Sin embargo, el ajuste de sus parámetros, principalmente la PEEP, se realiza de manera muy individualizada y con un amplio rango de posibles valores, no existiendo protocolos actualmente que ayuden a aplicar el ajuste más óptimo. En este estudio compararemos la eficacia de un protocolo basado en la Auto-PEEP frente a la práctica clínica habitual.

Métodos: Ensayo clínico aleatorizado, paralelo, con una razón de asignación 1:1 con ocultación de la secuencia de aleatorización y doble enmascaramiento, donde se asigna a los participantes del estudio a un grupo de tratamiento con VNI aplicando un protocolo de ajuste basado en la Auto-PEEP, y a un grupo control con VNI basado en la experiencia clínica habitual.

1.2. Abstract

Introduction: Non-invasive ventilation (NIV) is the first-line treatment for respiratory insufficiency patients with COPD exacerbation and/or Acute Cardiogenic Pulmonary Edema. However, the adjustment of PEEP depends on the experience of the clinician and clinical parameters such as patient comfort or improvement in respiratory rate, representing a highly individualized treatment with no protocolization. In this study we will compare the efficacy of a protocol based on Auto-PEEP against standard clinical practice.

Methods: Parallel, randomized clinical trial with a 1:1 allocation ratio with concealment of the randomization sequence and double blinding, where study participants are assigned to an NIV treatment group with an Auto-PEEP-based protocol adjustment, and to a control group with NIV based on usual clinical practice.

2. Palabras clave

Palabras clave

Urgencias, Ventilación No Invasiva, EPOC, Edema agudo de pulmón, PEEP, AutoPEEP, protocolo.

Keywords

Emergency care, Noninvasive Ventilation, COPD, Acute Cardiogenic Pulmonary Edema, Auto-PEEP, Protocolization.





3. Introducción

3.1. Justificación del tema

La Ventilación No Invasiva (VNI) es un tratamiento seguro y eficaz, de uso extendido predominantemente en urgencias hospitalarias, y constituye actualmente la primera línea de tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda tanto en el Edema Agudo de Pulmón Cardiogénico (EAPC) como en la Agudización de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (AEPOC)⁽¹⁾

Debido a los diferentes modos y nomenclaturas en Ventilación No Invasiva, y para una mejor comprensión del tema, siempre que la mencionemos será teniendo en consideración únicamente los modos ventilatorios más usados en urgencias^(2,3): Controlados por presión, es decir, ajustamos unas presiones objetivo, no un volumen objetivo; y modo espontáneo o S/T (Spontaneous/Timed), en el que el paciente está consciente y es él quien controla el inicio y el fin de la inspiración y la espiración, siempre y cuando sea capaz de ventilar a una frecuencia respiratoria mínima que puede ajustarse. Si no es capaz, el ciclo ventilatorio lo asumirá el ventilador. La aplicación de un único nivel de presión se denomina CPAP (Continuous Positive Airway Pressure). Si en cambio aplicamos dos niveles de presión, se denomina BPAP. Esta tendrá un nivel espiratorio llamado PEEP (Positive End-Expiratory Pressure), y otro nivel inspiratorio llamado IPAP (Inspiratory Positive Airway Pressure). La diferencia entre ambas se denomina Presión de Soporte (PS).

La aplicación de un nivel de presión positiva durante todo el ciclo respiratorio (**CPAP**, que no es un modo ventilatorio como tal, ya que no aumenta el volumen/minuto), o de dos niveles de presión positiva (**BPAP**), mejoran la mecánica pulmonar, optimizan la ventilación y el intercambio gaseoso y aumentan la oxigenación⁽⁴⁾. Existen otros parámetros que podemos controlar, como la FiO₂, la Rampa (tiempo que tarda el ventilador en aplicar la presión indicada) o incluso el tiempo inspiratorio, pero los niveles de presión constituyen la herramienta principal de la VNI y serán los mencionados en este trabajo.

A pesar de su importancia, no existen unos niveles correctos que funcionen por igual en todos los pacientes: la gran variabilidad y las diferentes comorbilidades de los pacientes tratados con VNI, hacen que el ajuste de estos parámetros sea muy laxo e individualizado, y se basa principalmente en criterios clínicos⁽⁵⁾ como la buena adaptación, la mejoría de la saturación de oxígeno (SpO₂%), y la mejoría de la frecuencia

respiratoria. No existe actualmente un protocolo de ajuste de estos parámetros que sea aplicable de manera efectiva en todos los pacientes.

Es posible que esta subjetividad a la hora de ajustar los parámetros, dejando al clínico y su experiencia esta labor, se traduzca en que no se esté realizando de la manera más óptima y que, por ejemplo, se tienda a utilizar niveles de presión más bajos por miedo a causar complicaciones. Esto puede provocar tiempos de recuperación, de ingreso y de tiempo hasta el destete mayores a los que se pudieran conseguir con un mejor ajuste.

Llegados a este punto cabe plantearse si es posible, dadas las dificultades que presenta, basarnos en algún parámetro a partir del cual podamos protocolizar su uso y aplicarlo a una serie de pacientes con unas comorbilidades tan distintas. Para ello, debemos analizar varias cuestiones:

1. ¿Existe algún parámetro objetivo que permita un ajuste más óptimo de los niveles de presión, a pesar de la gran variabilidad individual?

Comenzaremos hablando de la Auto-PEEP.

La Auto-PEEP o PEEP intrínseca, hace referencia a la existencia de atrapamiento aéreo al final de la espiración^(6,7). En condiciones normales, la espiración ocurre de forma pasiva⁽⁸⁾: La totalidad del aire inspirado sale de los pulmones sin esfuerzo muscular espiratorio, y al finalizar la espiración el pulmón queda en estado de equilibrio. En condiciones de estrés (por ejemplo, el ejercicio), necesitamos aumentar la frecuencia respiratoria y los tiempos espiratorios disminuyen. Para poder expulsar la totalidad del aire inspirado, necesitamos usar la musculatura espiratoria (principalmente la abdominal) y, con ello, el pulmón es capaz de espirar la totalidad del aire espirado sin generar atrapamiento.

Sin embargo, en condiciones patológicas, es posible que no se pueda expulsar todo el aire al final de la espiración, provocando un atrapamiento aéreo y con ello, que la presión al final de la inspiración no llegue a cero. A la siguiente inspiración, el pulmón tiene en su interior una presión positiva por este atrapamiento, así que podrá inspirar un menor volumen (aumento de la capacidad residual funcional), disminuirá su elasticidad (disminución de la complianza), y aumentará el trabajo de la musculatura respiratoria, llegando a una condición de fatiga que será insostenible a medio-largo plazo. Esto puede provocar un círculo vicioso en el que el paciente cada vez pueda inspirar menos aire y el grado de atrapamiento aéreo sea mayor⁽⁹⁾.

2. ¿Cuándo aparece la Auto-PEEP?

Cualquier condición que altere la relación de tiempo inspiración/expiración, de manera que aumenten los tiempos o volúmenes inspiratorios a costa de los espiratorios, puede causarlo. Las dos más importantes en la práctica clínica son:

- Existencia de obstrucción al flujo aéreo^(6,10,11): La disminución del calibre de las vías respiratorias (broncoespasmo, mucosidad, edema, hiperinsuflación dinámica) hace que podamos expulsar menos aire, o que lo hagamos a costa de un esfuerzo muscular espiratorio mayor. No todos los pacientes con obstrucción al flujo aéreo tienen atrapamiento, siempre y cuando puedan expulsar el aire gracias a la musculatura espiratoria. En el caso de los pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria crónica, existe un grado de atrapamiento aéreo por fatiga muscular (la musculatura no puede adaptarse por fatiga a una condición crónica), que el organismo ha podido compensar metabólicamente, y se encuentra en estado de equilibrio: Una insuficiencia respiratoria crónica pero compensada. La Auto-PEEP, aparece en momentos agudos como la exacerbación de EPOC grave o la exacerbación asmática grave, que requiere la existencia de acidosis respiratoria descompensada.
- Sin obstrucción al flujo aéreo: Esto es debido a la inspiración con presión o volumen elevado (por ejemplo, durante la administración de PEEP o Presión de Soporte en la VNI), que excede la capacidad espiratoria del paciente. Puede aparecer en cualquier paciente (imagínense que respiran todo el aire de un globo hinchado y que antes de espirarlo, tengan que volver a inspirar más aire de otro globo), pero normalmente son los pacientes con obstrucción crónica los que lleguen antes a este estado de atrapamiento aéreo, porque presentan una espiración ineficiente.

En relación a esto, y para aplicar los niveles de presión más óptimos, debemos tener en cuenta una serie de características clínicas y comorbilidades de los pacientes, a los que dividiremos en dos grupos⁽⁸⁾:

- Pacientes obstructivos (Compliance alta, pulmón elástico): Pacientes ancianos, EPOC o enfisema. Presentan una espiración ineficiente por un retroceso elástico dañado o por obstrucción al flujo aéreo. Al espirar con mayor dificultad, son capaces de tolerar menor volúmenes inspiratorios y presiones.
- Pacientes restrictivos (Compliance baja, pulmón rígido): Obesidad, edema agudo de pulmón cardiogénico, fibrosis pulmonar. Presentan una inspiración ineficiente, pero la

espiración está conservada. Al ser capaces de espirar sin dificultad, pueden tolerar mayor volúmenes inspiratorios y presiones.

En la práctica clínica, es difícil integrar a los pacientes en uno u otro grupo, dada las diferentes comorbilidades que presentan (no es raro atender a un paciente anciano, obeso y con una exacerbación de EPOC en urgencias hospitalarias). De ahí la dificultad para elegir los niveles de presión más óptima cuando iniciamos la VNI.

3. ¿Cómo podemos detectarla?

Es posible de dos maneras diferentes⁽¹²⁾:

- Gráficas del ventilador: Flujo-Tiempo: En estas gráficas podemos reconocer un patrón inspiratorio y uno espiratorio. El patrón inspiratorio ocurre cuando la presión intratorácica aumenta, y se ve cómo la línea de base aumenta desde el 0. En la primera gráfica, tras alcanzar el pico máximo, se inicia la espiración y la curva empieza a negativizar, hasta llegar a un estado de equilibrio en el 0 (el aire ha sido espirado en su totalidad), donde se vuelve a iniciar una inspiración. En caso de la auto-PEEP (*Gráfica 2*), al existir atrapamiento aéreo, el paciente comienza la inspiración antes de que haya podido espirar todo el aire, por lo que la curva se positiviza antes de haber llegado a 0, marcado con una flecha). Si este fenómeno ocurre, nos indica la existencia de AutoPEEP, y es uno de los métodos más fiables para valorarla.

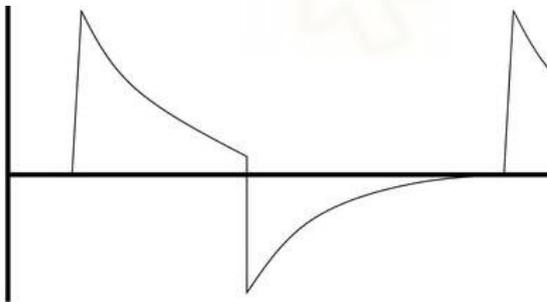


Figura 1. Curva Flujo-Tiempo en condiciones normales

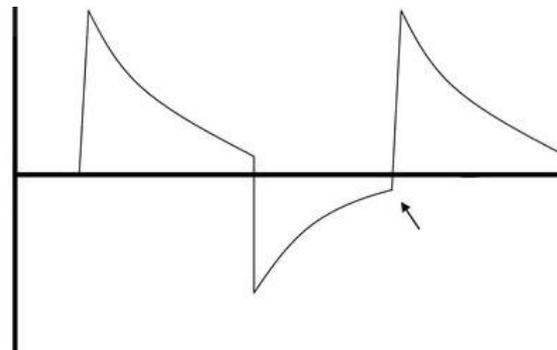


Figura 2. Curva Flujo-tiempo en condiciones de atrapamiento aéreo (véase flecha indicativa)

- Clínica: Si en un paciente ventilado con buena tolerancia, buenos volúmenes-minuto (llamado volumen-tidal o V_T) y buena SpO_2 , aumentamos las presiones y objetivamos un empeoramiento de alguno de estos tres parámetros, significa que el paciente no es capaz de tolerar ese aumento de presiones o volumen y que está comenzando a aumentar el grado de atrapamiento aéreo.

4. ¿Por qué puede ser interesante la valoración de aparición de Auto-PEEP para ajustar la PEEP?

Para ello, debemos hablar primero de los beneficios de la Presión Positiva al final de la Espiración (PEEP en sus siglas en inglés).

Se trata del nivel de presión mínimo que se alcanza en el interior de los alveolos al final de la espiración. Aplicado a pacientes con patología respiratoria e insuficiencia respiratoria, permite reclutar alveolos no ventilados (por ejemplo, en un edema agudo de pulmón donde existen alveolos ocupados por plasma), optimiza el intercambio gaseoso y con ello disminuye indirectamente el trabajo respiratorio y aumenta la oxigenación^(4,13). Es el primer nivel que debemos ajustar cuando iniciamos la VNI. Si el paciente además está hipercápnico y necesita aumentar su volumen/minuto para mejorar la pCO₂, entonces aplicaremos un nivel de presión inspiratoria (IPAP) hasta alcanzar un volumen tidal de unos 6 mL/kg de peso ideal.

Pero no todo es positivo: un nivel de presión inadecuadamente alto puede provocar la aparición de Auto-PEEP. Si nos excedemos, es posible que el paciente no sea capaz de manejar los niveles de presión y volumen administrados y no pueda expulsarlo todo en la espiración, provocando atrapamiento aéreo y aparición de Auto-PEEP yatrogénica.

Entonces, ¿qué niveles son los mejores? En la literatura, el ajuste de este parámetro es muy amplio (entre 4 y 20 cmH₂O)⁽⁵⁾, y no existen protocolos ni unos valores predeterminados. Se ajusta en base a la clínica valorando la mejoría de la frecuencia respiratoria y el aumento de la FiO₂, aunque podemos basarnos empíricamente en las características obstructivas o restrictivas que presenten los pacientes.

El nivel objetivo de PEEP es aquel en el que los beneficios superen a los perjuicios, es decir: que consigue un intercambio gaseoso y una oxigenación lo más eficiente posible, pero sin llegar a causar Auto-PEEP de forma yatrogénica.

En el caso de los pacientes con AEPOC que acudan con un atrapamiento aéreo, aparecerá de inicio en la curva flujo-tiempo datos de Auto-PEEP. En este caso, el objetivo será el aumento de la PEEP hasta que el atrapamiento desaparezca de la curva, pero no debemos aumentarlos por encima de éstos, ya que pueden empeorar la Auto-PEEP.

5. ¿Es seguro para los pacientes el aumento de los valores de PEEP?

Siempre y cuando el aumento en cmH_2O no se traduzca en una disminución del confort, un aumento de la frecuencia respiratoria o en la aparición de Auto-PEEP en las gráficas, no será perjudicial para los pacientes.

3.2. Antecedentes científicos

Se llevó a cabo un proceso de búsqueda en bases de datos, sumarios de evidencia y principales revistas clínicas en inglés y español (*Anexo 1*, al final del documento), acerca de la estrategia más óptima de ajuste de parámetros de VNI actualmente, y si existe o se ha aplicado algún protocolo que haya obtenido buenos resultados.

La ecuación de búsqueda se formuló de la siguiente manera:

- Filtros (siempre que se permitan): Pacientes adultos mayores de 18 años, publicados en los últimos 5-10 años, realizados en humanos, abstract.
- Palabras clave: Para la búsqueda en PubMed y en EMBASE, utilizaremos tesauros para acotar los resultados mediante sus listas propias de descriptores controlados: MeSH y Emtree, respectivamente. Fueron: Positive-End Expiratory Pressure (PEEP), Intrinsic-Positive-End Expiratory Pressure (Auto-PEEP), Noninvasive Ventilation, BiPAP, Protocol, Titration, Settings y Respiratory Insufficiency.

Se extrae como conclusión que, aunque existen protocolos recomendados por las sociedades científicas, el ajuste de parámetros no tiene una base clara y presentan rangos de valores muy amplios, dejando al clínico, su experiencia y el ajuste en base a parámetros clínicos como la disminución de la frecuencia respiratoria o el aumento de la FiO_2 su ajuste. Se indica también que puede ser difícil una protocolización debido a la gran variabilidad individual.

3.3. Pregunta de investigación

Debido a lo anteriormente expuesto, realizaremos la pregunta de investigación de forma estructurada según el formato de pregunta PICO:

- P (Población): Pacientes con insuficiencia respiratoria por agudización de enfermedad pulmonar obstructiva crónica o edema agudo de pulmón cardiogénico tratados con ventilación no invasiva.
- I (Intervención): Ajuste de parámetros de la VNI mediante protocolo basado en la determinación de Auto-PEEP.

- **C (Comparación)**: Ajuste de parámetros de la VNI según la práctica clínica habitual.
- **(Outcome/Objetivos)**: Fallecimiento por cualquier causa a los 30 días.

En pacientes con EPOC o EAPc tratados con VNI en urgencias ¿Podríamos aumentar la supervivencia a los 30 días con un ajuste protocolizado basado en la Auto-PEEP respecto a la práctica clínica habitual?





4. Hipótesis

En los pacientes con EPOC y EAPc tratados con VNI en urgencias se consigue una mejoría de la supervivencia a los 30 días aplicando un protocolo de ajuste de parámetros de presión ventilatoria basado en la Auto-PEEP que con la práctica clínica habitual.





5. Objetivos

5.1. Objetivo principal

- Comparación de la mortalidad a los 60 días por todas las causas en pacientes con AEPOC o EAPc tratados con VNI, según protocolo vs práctica clínica habitual.

5.2. Objetivos secundarios

- Analizar el tiempo hasta normalización gasométrica del pH en pacientes con acidosis respiratoria descompensada de los pacientes tratados con VNI según protocolo vs práctica clínica habitual.
- Analizar el tiempo hasta el destete de los pacientes tratados con VNI según protocolo vs práctica clínica habitual.
- Analizar el tiempo de ingreso de los pacientes de los pacientes tratados con VNI según protocolo vs práctica clínica habitual.
- Analizar los valores de presión utilizados según protocolo vs práctica clínica habitual.
- Analizar si existe algún factor que afecte de forma significativa al tratamiento con VNI: Farmacoterapia previa al ingreso, tratamiento farmacológico al ingreso (antibioterapia, solinitrina, broncodilatadores, corticoterapia, etc.), IMC > 30, fumador activo, uso de CPAP previa, ingresos recientes.

6. Material y métodos

6.1. Diseño

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, paralelo, con una razón de asignación 1:1 y con un marco conceptual de superioridad, donde compararemos una intervención, en este caso la aplicación de un protocolo de ajuste de parámetros basado en la determinación de la Auto-PEEP, con la práctica clínica habitual.

Además, se utilizará una secuencia de aleatorización oculta mediante el programa OxMAR (Acrónimo de *Oxford Minimization and Randomization*), que aumentará la validez interna de nuestro estudio.

Existirá un enmascaramiento del tipo de tratamiento tanto para el paciente como para los investigadores. No será posible un enmascaramiento para el clínico, ya que es el que aplica el tratamiento.

Los pacientes incluidos en el estudio podrán no continuar en cualquier momento si así lo expresan. También no continuarán con el estudio aquellos pacientes que sean candidatos a UCI o ventilación invasiva durante las primeras 3 horas de tratamiento (esto significaría que la VNI no sería el tratamiento más adecuado para el paciente al inicio), o que durante el ingreso se diagnostique alguna patología que suponga el limitar el esfuerzo terapéutico.

El ajuste protocolizado de los parámetros de VNI se expone a continuación, que iniciaremos de forma común y después según el modo elegido (normalmente es CPAP para pacientes con insuficiencia respiratoria parcial o hipoxémica, y BPAP para pacientes con insuficiencia respiratoria global o hipercápnica):

I. PARÁMETROS INICIALES

- FiO₂ necesaria para conseguir una SpO₂ de > 93% en EAP y entre 88-91% en EPOC.
- CPAP: Iniciamos al mínimo que permita el ventilador (normalmente 4-5 cmH₂O).
- Presión de soporte: La mínima para asegurar tolerancia (0-2 cmH₂O)

II. MODO CPAP (1 NIVEL DE PRESIÓN)

1. **Ajuste:** Aumentamos la CPAP de 2 en 2 cmH₂O (máximo de 15 cmH₂O) y reevaluaremos cada 15 minutos tras cada cambio, hasta conseguir:

- Mejoría de Frecuencia respiratoria
- Buena tolerancia del paciente-ventilador
- Ausencia de Auto-PEEP en la gráfica Flujo-tiempo

2. Mantenimiento:

- Mantendremos la CPAP máxima que permita los 3 criterios mencionados anteriormente.
- Disminuiremos de 2 en 2 cmH₂O hasta mejoría de estos parámetros si aparece:
 - Empeoramiento de frecuencia respiratoria
 - Mala tolerancia del paciente ventilador.
 - Auto-PEEP en la gráfica flujo-tiempo III.

MODO BPAP (2 NIVELES DE PRESIÓN)

1. Ajuste

- PEEP: aumentos los niveles de 2 en 2 cmH₂O (máximo de 15 cmH₂O) y reevaluaremos cada 15 minutos tras cada cambio, hasta conseguir:
 - Mejoría de Frecuencia respiratoria
 - Buena tolerancia del paciente-ventilador
 - Ausencia de Auto-PEEP en la gráfica Flujo-tiempo

** Nota: Si el paciente ya presenta atrapamiento al flujo aéreo con Auto-PEEP objetivada en la gráfica Flujo-Tiempo antes de iniciar presión, pautaremos solo la mínima PEEP necesaria para contrarrestarla.*

- PS (presión de soporte): Una vez establecido el nivel de PEEP adecuado, aumentaremos la presión de soporte hasta conseguir un volumen tidal (V_T) de unos 6 mL/kg de peso ideal (normalmente cercano a unos 400 mL/min).

2. Mantenimiento

- Mantendremos la PEEP máxima que permita los 3 criterios mencionados anteriormente.
- Disminuiremos de 2 en 2 cmH₂O hasta mejoría de estos parámetros si aparece:
 - Empeoramiento de frecuencia respiratoria.

- Disminución del Volumen Tidal.
- Mala tolerancia del paciente ventilador.
- Auto-PEEP en la gráfica flujo-tiempo

Una vez el paciente con sospecha clínica de insuficiencia respiratoria por EPOC o EAPc sea triado y comunicado al médico responsable (labor que realiza el personal de enfermería), debe conseguirse la estabilidad clínica y hemodinámica, solicitando una gasometría arterial siempre que sea posible con un valor de PaFi (Razón entre la presión arterial de O₂ en sangre y la FiO₂ administrada en ese momento) o, en su lugar, una gasometría venosa con un valor de SaFi (Razón entre la saturación periférica de O₂ y la FiO₂ administrada en ese momento), junto con parámetros clínicos como las respiraciones por minuto. Una vez realizado, y previa firma del consentimiento informado por parte del paciente (siempre y cuando la situación clínica lo permita) utilizaremos el programa OxMaR que nos proporciona una secuencia de aleatorización oculta y una razón de asignación 1:1. Se asignará al paciente a la rama de tratamiento mediante protocolo o mediante la práctica clínica habitual para el posterior ajuste de los parámetros.

Cualquier ajuste de parámetros debe ser valorado posteriormente con al menos una gasometría venosa horaria hasta conseguir la normalización, y una valoración del confort y la frecuencia respiratoria.

6.2. Contexto

El estudio será llevado a cabo en el entorno del área de urgencias del Hospital Universitario Vinalopó en Elche, de segundo nivel, que atiende a una población de 140000 pacientes entre Crevillente, Aspe y el área de Carrús de Elche.

Este hospital no dispone de un área específica de ventilación, sino que los pacientes tratados con ella pasan de Boxes a Observación hasta la estabilidad clínica y hemodinámica, ingresando posteriormente en planta.

Se seleccionará en un primer momento a los médicos adjuntos del servicio de urgencias que quieran participar en el estudio como clínicos, explicando en qué consiste el estudio y el protocolo según Auto-PEEP, y cómo se deben tratar los datos de manera que sea totalmente confidencial y se asegure el doble ciego investigador y paciente. Participaran solo aquellos que tengan un manejo frecuente de la ventilación no invasiva en ambos modos ventilatorios, no pudiendo participar residentes de medicina por ser personal en formación.

6.3. Consideraciones éticas

Previo a la realización del estudio, se propondrá al comité de ética del hospital para su aprobación. Si el paciente cumple criterios de elegibilidad y con el fin de participar en el estudio, se explicará al paciente en qué consiste de manera clara, siempre y cuando la situación clínica lo permita, primando en todo momento la estabilidad hemodinámica y ventilatoria del paciente, y se entregará el consentimiento informado para su firma. Los datos de los pacientes se tratarán de forma confidencial únicamente para fines del estudio.

6.4. Sujetos

- **Tamaño muestral**

Realizaremos el cálculo del tamaño muestral de manera que nos permita obtener resultados estadísticamente significativos, con el fin de poder hacer inferencias a la población general de la manera más precisa posible.

Para calcularlo, nos basaremos en los datos en otros estudios de nuestra variable principal: La mortalidad a los 30 días por cualquier causa de pacientes con Exacerbación de EPOC (estimada en un 20% (Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments)) y EAPC (10,3% Meta-analysis: Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema). Nos basaremos en una precisión del 5%, un nivel de confianza del 95% y un total poblacional del Hospital Universitario Vinalopó de 140000 pacientes. Asumiendo unas pérdidas del 5%, el resultado ajustado es de unos 171 pacientes.

- **Criterios de inclusión y exclusión**

Detallaremos en este apartado los criterios de inclusión y exclusión, que nos permitan aumentar la validez externa y la aplicabilidad de los resultados de nuestro estudio. Básicamente, se tratará de pacientes adultos sin otra comorbilidad importante que pueda causar un impacto significativo en el desenlace con el tratamiento con VNI, que acudan a urgencias por insuficiencia respiratoria con una de las dos patologías a estudio.

- **Criterios de inclusión**

Serán pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de insuficiencia respiratoria - preferiblemente por gasometría arterial de una $PaO_2 < 60$ mmHg (siempre que sea posible) o Saturación de $O_2 < 90\%$ - y con clínica compatible con Exacerbación de EPOC o Edema Agudo de Pulmón Cardiogénico (EAPc), a los que se aplique el tratamiento con VNI en el área de urgencias.

○ **Criterios de exclusión**

Pacientes ya en tratamiento con VNI, pacientes paliativos u otras patologías concomitantes graves como sepsis, cardiopatía isquémica, pacientes que requieran el uso de fármacos vasoactivos, pacientes inconscientes, pacientes con neoplasia activa u otros procesos pulmonares como exacerbación asmática o neumonía.

6.5. Tiempo de Ejecución

El tiempo necesario para conseguir el tamaño muestral necesario, según las consultas en urgencias por insuficiencia respiratoria por AEPOC y EAP que precisen de tratamiento con VNI, y teniendo en cuenta las posibles pérdidas, es de 2 años, pudiendo alargar el estudio si fuera necesario para llegar al tamaño muestral necesario y siempre que no se objetiven resultados adversos.

6.6. Variables de estudio

• **Variables demográficas y comorbilidades**

- Edad ○ Sexo ○ IMC
 - Tratamiento con CPAP/BPAP domiciliaria ○ Tratamiento con O_2 domiciliario.
 - Tratamiento domiciliario para EPOC o Insuficiencia cardiaca.
 - Tratamiento inicial pautado en urgencias: Corticoterapia, Antibioterapia, Nitratos, broncodilatadores.

• **Variables clínicas** ○ Frecuencia

respiratoria inicial

- Frecuencia respiratoria primeros 15 minutos tras tratamiento inicial con VNI ○ Frecuencia respiratoria horaria hasta normalización de gasometría ○ PaFi o SaFi inicial

- PaFi o SaFi primeros 15 minutos tras tratamiento con VNI
- PaFi o SaFi horaria hasta normalización de gasometría.
- Mortalidad a los 30 días por cualquier causa
- Variables analíticas
 - pH y pCO₂ gasometría inicial
 - pH y pCO₂ gasometrías horarias
 - pH y pCO₂ en última gasometría de control
 - pH y pCO₂ una hora tras el destete
 - pH y pCO₂ patológicos durante el ingreso.
- Variables de tiempo
 - Tiempo hasta normalización de pH (en pacientes acidémicos)
 - Tiempo hasta el destete.
 - Tiempo de ingreso en planta.
 - Tiempo de estancia en urgencias.
 - Si precisa nuevo tratamiento con VNI tras el destete, tiempo hasta nuevo uso.
- Parámetros ventilatorios.
 - Modo CPAP: Nivel de CPAP final
 - Modo BPAP:
 - ✦ Nivel de PEEP final
 - ✦ Nivel de Presión de Soporte final
 - ✦ Nivel de Rampa
 - ✦ Relación I:E final
 - Soporte respiratorio elegido tras el destete: gafas nasales, oxigenoterapia con cánulas de alto flujo (con FiO₂), Mascarilla con reservorio, mascarilla Venturi (con FiO₂).

6.7. Recogida de variables

Todas las variables clínicas y parámetros ventilatorios serán recogidas por los clínicos que apliquen el tratamiento en la historia clínica de los pacientes, y serán comunicados mediante el número de identificación SIP (Sistema de Información Poblacional de la Comunidad Valenciana) vía email a los investigadores. El tipo de tratamiento aplicado se adjuntará de forma numérica mediante un sistema de aleatorización de números, y no será conocido por los investigadores hasta el final del análisis de datos. Las variables

demográficas, analíticas y de tiempo, junto con las clínicas y parámetros ventilatorios, serán recogidas y analizadas posteriormente por los investigadores.

6.8. Análisis de datos

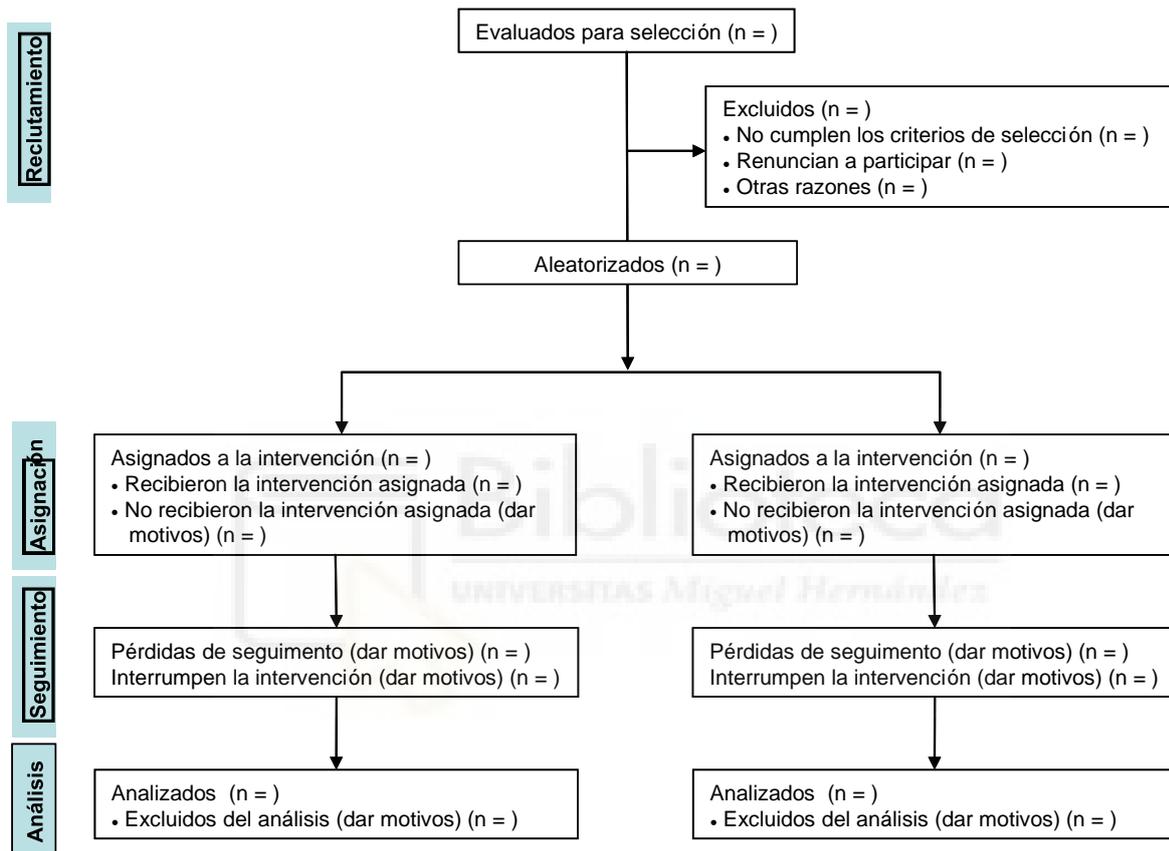
Para el análisis estadístico utilizaremos el programa SPSS statistics. Se realizará un análisis por intención de tratar, y se incorporará a todos los resultados estadísticos el intervalo de confianza y los valores de significación estadística.

1. Análisis descriptivo. En primer lugar, valoraremos si las variables cuantitativas de la muestra siguen una distribución normal o no normal mediante el test de KolmogoroffSmirnof. Una vez realizado, expondremos los datos con medidas de tendencia central y dispersión, como la media, la moda y la varianza en distribuciones normales, o la mediana y el rango en caso de distribución no normal. Para las variables cualitativas, se expresarán los resultados en porcentajes resumidos en una tabla.
2. Análisis bivalente: En este caso, y suponiendo una distribución normal, utilizaremos la T de Student para el análisis de variables cuantitativas, el χ^2 y Odds Ratio para el análisis de variables cualitativas, y la curva de Kaplan-Meier y el test de Log-Rank para el análisis descriptivo y bivalente respectivamente de la mortalidad a los 30 días. El valor de significación estadística será de $p < 0,05$, con una precisión del 5%.
3. Análisis multivalente: Será adecuado realizar un análisis multivalente para valorar la existencia de factores de confusión.



7. Resultados

Para la valoración de los resultados, utilizaremos un diagrama de flujo según la guía CONSORT, que establece un modelo visual del número de pacientes reclutados, asignados, seguidos y pérdidas, y cuántos llegaron al análisis final que, como hemos comentado, será por intención de tratar.



8. Conclusión y discusiones

Ambos apartados se valorarán una vez hayamos obtenido los resultados del estudio.

9. Bibliografía

1. Hess DR. Noninvasive Ventilation for Acute Respiratory Failure. *Respiratory Care*. 1 de junio de 2013;58(6):950-72.
2. Rabec C, Rodenstein D, Leger P, Rouault S, Perrin C, Gonzalez-Bermejo J, et al. Ventilator modes and settings during non-invasive ventilation: effects on respiratory events and implications for their identification. *Thorax*. 1 de febrero de 2011;66(2):170-8.
3. Chatburn RL, El-Khatib M, Mireles-Cabodevila E. A Taxonomy for Mechanical Ventilation: 10 Fundamental Maxims. *Respiratory Care*. 1 de noviembre de 2014;59(11):1747-63.
4. MacIntyre NR. Physiologic Effects of Noninvasive Ventilation. *Respir Care*. junio de 2019;64(6):617-28.
5. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. :20.
6. Laghi F, Goyal A. Auto-PEEP in respiratory failure. *MINERVA ANESTESIOLOGICA*. 2012;78(2):21.
7. Suh ES, Pompilio P, Mandal S, Hill P, Kaltsakas G, Murphy PB, et al. Autotitrating external positive end-expiratory airway pressure to abolish expiratory flow limitation during tidal breathing in patients with severe COPD: a physiological study. *Eur Respir J*. 1 de septiembre de 2020;56(3):1902234.
8. B. West, John. *Fisiología Respiratoria*. 7ª. Panamericana; 2005.
9. Blanch L, Bernabe F, Lucangelo U. Measurement of Air Trapping, Intrinsic Positive EndExpiratory Pressure, and Dynamic Hyperinflation in Mechanically Ventilated Patients. *RESPIRATORY CARE*. 2005;50(1).
10. Dynamic hyperinflation in patients with COPD - UpToDate [Internet]. [citado 3 de julio de 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/dynamic-hyperinflation-inpatients-with-copd?search=dynamic%20hyperinflation&source=search_result&selectedTitle=1~45&usage_type=default&display_rank=1
11. Coleman JM, Wolfe LF, Kalhan R. Noninvasive Ventilation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. septiembre de 2019;16(9):1091-8.
12. Restrepo RD. Waveform analysis during noninvasive ventilation. En: *Respiratory Care in Non Invasive Mechanical Ventilatory Support: Principles and Practice*. 2021. p. 33-48.
13. Comellini V, Pacilli AMG, Nava S. Benefits of non-invasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure. *Respirology*. abril de 2019;24(4):308-17.



10. ANEXO I - Proceso de búsqueda de antecedentes científicos

10.1. Definición de la pregunta clínica siguiendo el formato PICO/PIR

- P (Población): Pacientes adultos tratados con ventilación mecánica no invasiva.
- I (Intervención): Protocolo de ajuste de parámetros ventilatorios (PEEP).
- C (Comparación): Uso de práctica clínica habitual.
- O (Resultados/Outcome): Mejora de tasa de mortalidad por todas las causas, tiempo hasta el destete, y tiempo hasta normalización de la pCO₂.

10.2. Selección de las fuentes de información más adecuadas y justificación de la elección

Para realizar nuestra búsqueda, necesitamos poder acceder a fuentes con gran cantidad de artículos posibles, con el fin de tener una búsqueda lo más exhaustiva y precisa posible. Para ello, vamos a utilizar plataformas de acceso abierto (SciELO, MEDES) y bases de datos (Medline a través de su acceso público PubMed, EMBASE y Cochrane Library). Con la ayuda de la plataforma UMH, intentaremos acceder a aquellos artículos no gratuitos.

También es de gran importancia que la búsqueda incluya revistas especializadas en el tema de la VMNI, como Respiratory Care, la revista científica oficial de la Asociación Americana de Cuidados Respiratorios (American Association for Respiratory Care, AARC). Sin embargo, está listada en PubMed e incluida en la Web of Science, por lo que buscaremos a través de estas plataformas. También buscaremos en el sumario de evidencia UpToDate.

Las palabras clave que vamos a utilizar son: Positive-End Expiratory Pressure (PEEP), Intrinsic-Positive-End Expiratory Pressure (Auto-PEEP), Noninvasive Ventilation, BiPAP, Protocol, Titration, Settings y Respiratory Insufficiency.

Para elegir nuestras fuentes de búsqueda, vamos a realizar una primera aproximación sobre la cantidad y calidad de artículos encontrados a partir de

nuestras palabras clave, sin uso de filtros. Es evidente que con búsquedas menos específicas vamos a encontrar gran cantidad de artículos en todas las bases de datos, ya que la VMNI es un tema sometido a un estudio constante. Por ello, en esta primera aproximación, vamos a utilizar una búsqueda algo más detallada con las palabras clave “PEEP titration”, que nos ayude a decidir qué plataformas elegir.

- Pubmed: Con búsquedas como “noninvasive ventilation”, “PEEP titration”, “Auto-PEEP” y “BiPAP”, encontramos una gran cantidad de resultados preliminares.
- Cochrane Library: “PEEP titration” encuentra 3 revisiones sistemáticas y 234 ensayos clínicos. “BiPAP protocol” arroja 47 resultados. “Noninvasive ventilation” da un total de 4500 ensayos, 50 revisiones sistemáticas y 2 protocolos.
- UpToDate: Con las búsquedas de “BiPAP”, “PEEP titration”, “noninvasive ventilation” y “acute respiratory insufficiency”, obtenemos una cantidad significativa de resultados muy parecidos entre ellos a primera vista.
- LILACS: Aunque obtenemos pocos resultados cuanto más específico busquemos, obtenemos hasta 16 resultados con “PEEP titration”.
- SciELO: Obtenemos 4 resultados con “PEEP titration”. Búsquedas menos específicas con las palabras clave arriba descritas arrojan más resultados.
- EMBASE: A esta web accedemos a través de la institución UMH. Con “PEEP titration”, encontramos un total de 2424 resultados, siendo el número de artículos mayor con búsquedas menos específicas.

Vamos a utilizar todos los motores de búsqueda nombrados. En algunos con pocos resultados con búsquedas ligeramente específicas, será sencillo elegir o descartar cuando realicemos una ecuación de búsqueda más concreta. En PubMed, Cochrane o EMBASE, tendremos que utilizar estrategias de búsqueda más específicas por la gran cantidad de resultados que encontramos en una primera instancia.

10.3. Formulación de la ecuación de búsqueda

- Filtros

Utilizaremos los siguientes filtros siempre que sea posible: Pacientes adultos mayores de 18 años, publicados en los últimos 5-10 años, realizados en humanos, abstract.

- Palabras clave

Para la búsqueda en PubMed y en EMBASE, utilizaremos tesauros para acotar los resultados mediante sus listas propias de descriptores controlados: MeSH y Emtree, respectivamente.

Las palabras clave - ya comentadas anteriormente - son: Positive-End Expiratory Pressure (PEEP), Intrinsic-Positive-End Expiratory Pressure (Auto-PEEP), Noninvasive Ventilation, BiPAP, Protocol, Titration, Settings y Respiratory Insufficiency.

10.4. Búsqueda

La estrategia de búsqueda será comenzar con preguntas de menor a mayor especificidad, señalando en las tablas la cantidad de artículos que encontramos con esos términos en las diferentes bases de datos.

Comenzamos por plataformas en español.

Palabras clave	LILACS	SciELO
Noninvasive ventilation	207 resultados	46 resultados
Noninvasive ventilation protocol	12 resultados	1 resultado
PEEP titration	2 resultados	0 resultados
BIPAP protocol	2 resultados	0 resultados
BIPAP settings	0 resultados	0 resultados
PEEP settings adults noninvasive ventilation	10 resultados	0 resultados

Auto-PEEP titration noninvasive ventilation adults	1 resultados	0 resultados
---	--------------	--------------

- SciELO: Encontramos 1 resultado con búsquedas específicas que habla del uso de la VMNI tras una cirugía de ByPass coronario, por lo que se descarta.
- LILACS:
 - Con la búsqueda de “noninvasive ventilation protocol”, obtenemos 12 resultados. De ellos, 4 son realizados en pacientes COVID positivos, 2 son ensayos en animales, 2 son ensayos en niños, 1 trata sobre la terapia de alto flujo, 2 sobre la oxigenación de la musculatura respiratoria y el último sobre cirugía de bypass coronario, por lo que se descartan.
 - En la Búsqueda con “PEEP titration” obtenemos 2 resultados: Uno que trata sobre pacientes con infección por Influenza que se descarta, y otro es un estudio transversal tipo encuesta online sobre la titulación de la PEEP³ que puede ser interesante para nuestra búsqueda.
 - “PEEP settings” arroja 10 resultados. En ninguno aparece un protocolo de actuación o una manera de valorar los niveles de PEEP para un tratamiento óptimo, por lo que se desechan.
 - La última búsqueda nos da un resultado interesante, en el que se habla del ajuste de la PEEP en pacientes con EPOC severo⁴, que también podemos valorar.

Realizamos una búsqueda preliminar en bases de datos más amplias. A EMBASE accedemos a través de la plataforma de la Universidad Miguel Hernández.

	PubMed	Cochrane Library	EMBASE
Noninvasive ventilation	601 resultados	4508 ensayos clínicos 50 revisiones sistemáticas	<u>8249 resultados</u>

Con bases de datos tan amplias, es necesario utilizar búsquedas más específicas que en las plataformas anteriores. Lo haremos utilizando los tesauros de las plataformas, excepto en Cochrane Library, ya que obtenemos mejores resultados sin utilizarlos.

- Pubmed:
 - ("Positive-Pressure Respiration"[Mesh]) OR "Positive-Pressure Respiration, Intrinsic"[Mesh]) AND "Calibration"[Mesh]. Obtenemos 5 resultados: 2 hablan del uso de balón esofágico para valorar la presión transpulmonar y guiar así la VMNI, otro habla de ventilación invasiva y el daño que puede producir si no se guía mediante los niveles de presión esofágica. El último habla sobre el uso de dos parámetros (driving pressure y Mechanical power) para realizar una ventilación protectora en adultos y pacientes pediátricos.
 - "Noninvasive Ventilation"[Mesh] AND "Clinical Protocols"[Mesh]: Arroja un resultado sobre extubación.

Usamos también una búsqueda sin tesauros, ya que titrate no aparece como tal.

- PEEP titration noninvasive ventilation: Arroja 8 resultados. Uno de ellos, PEEP Titration to Minimize Driving Pressure in Subjects With ARDS: A Prospective Physiological Study, nos lleva a otro artículo recomendado de la revista Respiratory Care: Finding Best PEEP.

Usaremos ambos.

- EMBASE

- 'Positive end expiratory pressure ventilation'/exp AND 'adjustment'/exp AND 'noninvasive ventilation'/exp AND 'adult'/exp: 0 resultados
- 'Positive end expiratory pressure ventilation'/exp AND 'protocol'/exp AND 'noninvasive ventilation'/exp AND 'adult'/exp: 0 resultados
- 'Positive end expiratory pressure ventilation'/exp AND 'noninvasive ventilation'/exp AND 'adult'/exp AND titrating (este último término sin utilizar tesauros: Arroja 4 resultados. Dos sobre modos ventilatorios, otro sobre decisiones clínicas a la hora de ajustar los valores de VMNI que resulta interesante para nuestro estudio, y el último sobre estrategias

adaptativas de niveles de EPAP en pacientes con AEPOC que habla sobre modos ventilatorios y reducción del ProBNP, que descartamos.

- Cochrane Library ○ Titrating PEEP noninvasive ventilation: Arroja 33 resultados.
 - PEEP protocol noninvasive ventilation adults: Arroja 20 resultados. En ninguna búsqueda se encuentran artículos nuevos respecto a las búsquedas anteriores que puedan ser interesantes desde el punto de vista de nuestro estudio.
- Uptodate
Encontramos dos artículos interesantes con las búsquedas:
 - Noninvasive ventilation in adults with acute respiratory failure: Practical aspects of initiation¹
 - Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) - Tools for titrating applied PEEP²

10.5. Resultados

- UpToDate ○ En el apartado de Initial Settings, en el artículo “Noninvasive ventilation in adults with acute respiratory failure: Practical aspects of initiation¹”, el resumen de evidencia indica que la PEEP debe iniciarse de 5 a 8 cmH₂O, y debe aumentarse hasta 20 cmH₂O hasta conseguir una mejora de la disnea y de la frecuencia respiratoria.
 - En los apartados de Applied PEEP y Auto-PEEP, nos indican que no hay unos niveles óptimos conocidos que se recomienden en la mayoría de los pacientes. Se inicia con niveles bajos (hasta 3 cmH₂O) y normalmente es mayor de 5 cmH₂O. Respecto a la Auto-PEEP, esta se da normalmente en situaciones de un volumen-minuto alto, una limitación al flujo espiratorio y una alta resistencia espiratoria. Sin embargo, puede cuantificarse mediante las gráficas del ventilador y mediante la auscultación del paciente. La pauta para corregir la AutoPEEP debe ser un ajuste de la PEEP que no supere sus niveles y, si existe limitación del flujo aéreo, la PEEP debe ser un 50% de la Auto-PEEP.

- LILACS ○ Uso y titulación de presión soporte en Argentina: estudio transversal de tipo encuesta online³. Este estudio transversal indica que la variable más usada en este entorno para valorar el nivel de PEEP es el trabajo respiratorio, y para titular el nivel de presión de soporte (PS) utilizan el volumen corriente.
 - Autotitrating external positive end-expiratory airway pressure to abolish expiratory flow limitation during tidal breathing in patients with severe COPD: a physiological study⁴: En este estudio, utilizan un algoritmo de un ventilador capaz de valorar de forma no invasiva (FOT, forced oscillation technique) cuándo existe limitación del flujo espiratorio, con el fin de poder aumentar los niveles de PEEP hasta un punto en el que no causen hiperinflación ni aumento de la Auto-PEEP. La conclusión es que esta actuación parece minimizar la presión transdiafragmática en pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria crónica.
- Pubmed
 - Finding Best PEEP⁵. Este artículo indica que aunque guías estandarizadas puedan servir en el tratamiento a pie de cama de pacientes ventilados por su conveniencia, para el ajuste de la PEEP es muy relevante el uso de parámetros fisiológicos dada la gran variabilidad individual de los pacientes.
 - PEEP Titration to Minimize Driving Pressure in Subjects With ARDS: A Prospective Physiological Study. En este estudio se valora el ajuste del valor de PEEP en base a la “driving pressure” (diferencia de presiones entre el valor de la PEEP y el Plateau), ya que hay estudios que indican una mayor supervivencia en pacientes con menor driving pressure. Encontraron que cambios en la PEEP obtenían resultados muy variables en esa muestra de estudio, sin llegar a aportar resultados significativos.
- EMBASE ○ Clinical decision support recommending ventilator settings during noninvasive ventilation. En este estudio se comenta la subjetividad de los ajustes de la VMNI a pesar de los distintos protocolos de las principales sociedades. Se intenta valorar en qué grado los clínicos están de acuerdo con

un protocolo instalado en los ventiladores, y basado en parámetros no invasivos medidos por el dispositivo. No se encuentran resultados adecuados para el ajuste de EPAP

10.6. Conclusiones

Aunque existen protocolos recomendados por las sociedades científicas, el ajuste de parámetros no tiene una base clara y presentan rangos de valores muy amplios, dejando al clínico, su experiencia y el ajuste en base a parámetros clínicos como la disminución de la frecuencia respiratoria o el aumento de la FiO_2 su ajuste. Se indica también que puede ser difícil una protocolización debido a la gran variabilidad individual.

