



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Departament de Medicina

TESIS DOCTORAL

**VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA
DOMICILIARIA:
ADAPTACIÓN Y SEGUIMIENTO**

Mercedes Palleró Castillo



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Universitat Autònoma de Barcelona

FACULTAT DE MEDICINA

Departament de Medicina

Programa de Doctorado en Medicina Interna

TESIS DOCTORAL

**VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA
DOMICILIARIA:
ADAPTACIÓN Y SEGUIMIENTO**

Tesis presentada por **Mercedes Pallero Castillo** para acceder al grado de
Doctor

Directores de tesis:

Dr. Xavier Muñoz i Gall

Dr. Ferran Morell i Brotad

Hospital Universitari Vall d'Hebron

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2015



Xavier Muñoz i Gall, Profesor asociado por la *Universitat Autònoma de Barcelona* (UAB).

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral titulada “VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA DOMICILIARIA: ADAPTACIÓN Y SEGUIMIENTO”,

Presentada por Mercedes Pallero Castillo e inscrita en el Departamento de Medicina de la UAB y dirigida por mí, para optar al grado de Doctor, representa una gran aportación al tema y reúne méritos suficientes para ser presentada y defendida ante el tribunal correspondiente.

Y, para que así conste a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Barcelona, el dieciocho de septiembre de 2015.

Dr. Xavier Muñoz i Gall



Ferran Morell i Brotad, Profesor emérito por la *Universitat Autònoma de Barcelona* (UAB).

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral titulada “VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA DOMICILIARIA: ADAPTACIÓN Y SEGUIMIENTO”,

Presentada por Mercedes Pallero Castillo e inscrita en el Departamento de Medicina de la UAB y dirigida por mí, para optar al grado de Doctor, representa una gran aportación al tema y reúne méritos suficientes para ser presentada y defendida ante el tribunal correspondiente.

Y, para que así conste a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Barcelona, el dieciocho de septiembre de 2015.

Dr. Ferran Morell i Brotad

“La satisfacción es la única riqueza verdadera”

Alfred Nobel

Dedicada,

A mis padres, Juan y Tere, por enseñarme a luchar y a querer la vida.

A mi marido, Quique, por su ayuda, apoyo y compañía en este camino, y por estar siempre a mi lado.

A mis hijas, María, Paula y Cristina porque son la ilusión de mi vida.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. **Xavier Muñoz Gall**, Director de esta tesis. Excelente investigador, gracias por su dedicación, paciencia y exigencia que han hecho posible la realización de este trabajo. También por su tenacidad, que me ha servido de ejemplo en los momentos más difíciles.

Al Dr. **Ferran Morell Brotad**, Codirector de esta tesis, por su confianza, y por saber transmitir su entusiasmo por la investigación.

Al Dr. **Sergi Martí**, especial agradecimiento, por su inestimable apoyo y ayuda en este trabajo, y por ser un gran compañero.

Al Dr. **Jaume Ferrer** por su colaboración, comprensión, amabilidad y por sus sabios consejos.

A la Dra. **Rosa Serra**, por acompañarme durante la residencia y por emprender este proyecto.

A la **Sra. Teresa Codinach**, enfermera del gabinete de pruebas funcionales respiratorias del Hospital Vall d'Hebron, por estar siempre disponible y por su agradable compañía.

A las Sras. **Rosa Lloria y Montse Murillo**, secretarias del Servicio de Neumología del Hospital Vall d'Hebron, por su paciencia y ayuda.

A los compañeros **Dra. Carme Puy, Dra Rosa Güell y Dr. Antonio Antón** del Servicio de Pneumología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, por sus consejos y participación en esta tesis.

Al **Dr. Ferran Torres y José Ríos**, miembros del Laboratorio de Bioestadística y Epidemiología de la Universitat Autònoma de Barcelona, por su trabajo y apoyo metodológico.

A la **Dra. Caridad Pontes**, farmacóloga del Hospital Parc Taulí de Sabadell, por su trabajo y colaboración.

A todos mis **compañeros del Servicio de Neumología del Hospital Vall d'Hebron** por su entrega, respeto y compañía.

A los **pacientes**, porque sin duda ellos son los verdaderos protagonistas de esta tesis.

ABREVIATURAS:

CPAP: presión positiva continua

COH₃: bicarbonato

CO₂: anhídrido carbónico

D(A-a)O₂: diferencia alveolo-arterial de oxígeno

ELA: esclerosis lateral amiotrófica

EPAP: presión espiratoria positiva en la vía aérea

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FIO₂: fracción respiratoria de oxígeno

GSA: gasometría arterial

IPAP: presión inspiratoria positiva en la vía aérea

IOT: intubación orotraqueal

PaO₂: presión parcial arterial de oxígeno

P_AO₂: presión parcial alveolar de oxígeno

PaCO₂: presión parcial arterial de anhídrido carbónico

P_ACO₂: presión parcial alveolar de anhídrido carbónico

P_{A-a}O₂: presión diferencial alveolo-arterial de oxígeno

PCV: ventilación asistida/controlada con control de presión

PSV: ventilación con presión soporte

SOH: síndrome de obesidad-hipoventilación

TBC: tuberculosis

VCV: ventilación asistida/controlada por volumen

VMNI: ventilación mecánica no invasiva

VMNID: ventilación mecánica no invasiva domiciliaria

Ṡ/Q: relación ventilación/perfusión

ÍNDICE:

Introducción	1
1. Insuficiencia respiratoria	3
2. Ventilación mecánica no invasiva	8
2.1. Generalidades	8
2.2. Origen	8
2.3. Equipos	13
2.4. Indicaciones en la insuficiencia respiratoria aguda	20
2.5. Ventilación mecánica no invasiva domiciliaria: indicaciones, adaptación y seguimiento	21
Hipótesis y objetivos	37
Publicaciones	41
1. Ambulatory adaptation to noninvasive ventilation in restrictive pulmonary disease: A randomized trial with cost assessment.	41
2. Predictors of mortality in chest wall disease treated with noninvasive home mechanical ventilation.	53
Discusión	63
Conclusiones	89
Resumen	93

INTRODUCCIÓN

1. Insuficiencia respiratoria

La función principal del **sistema respiratorio** es garantizar la disponibilidad de oxígeno a todas las células de nuestro organismo (1). En la célula se produce el metabolismo oxidativo de nutrientes para la generación de energía. En este proceso se consume oxígeno y se forma anhídrido carbónico (CO_2), que es eliminado también en parte por el sistema respiratorio. En la figura 1 se detallan los distintos órganos que configuran el sistema respiratorio.

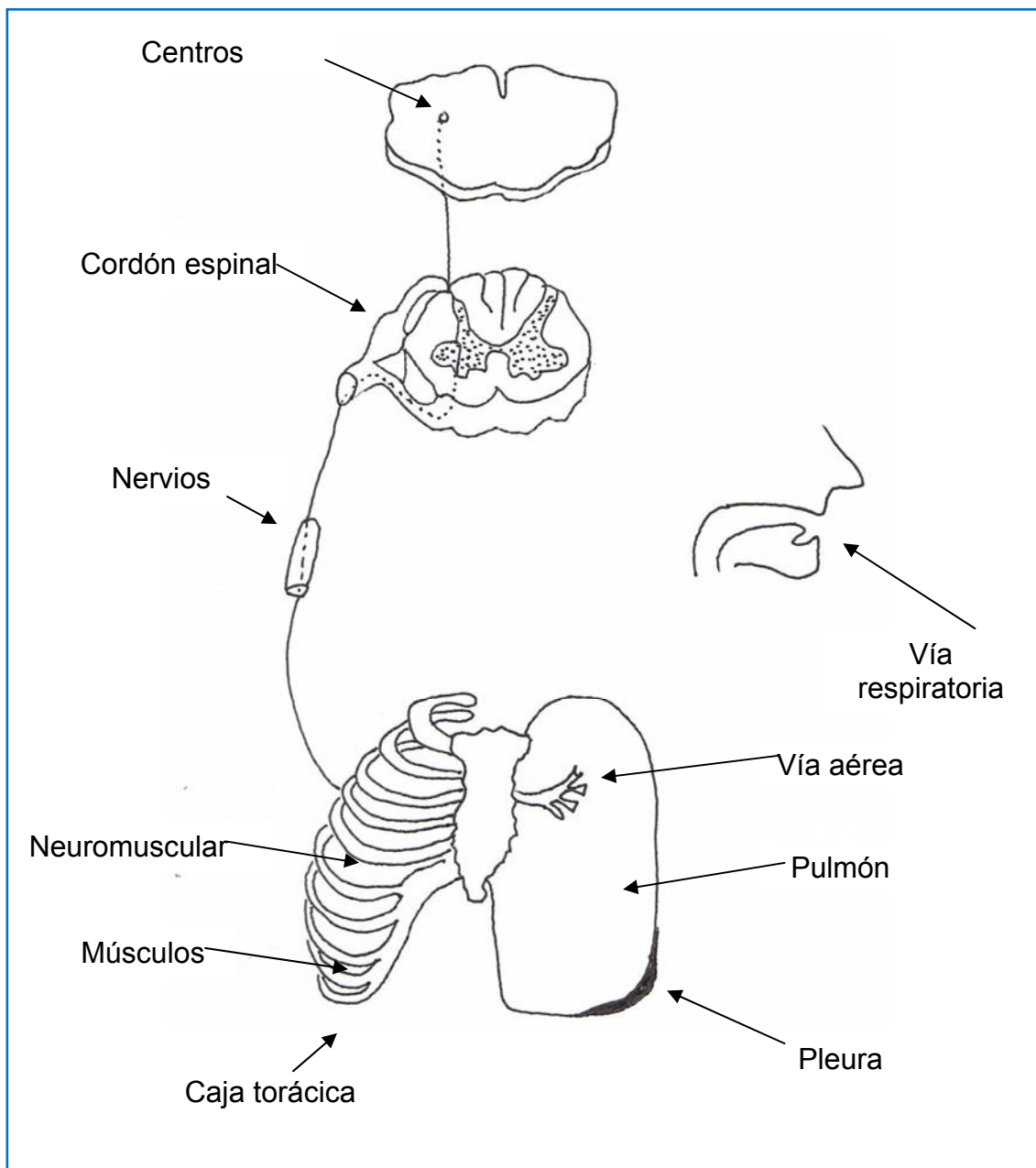


Figura 1. Órganos que configuran el sistema respiratorio.

INTRODUCCIÓN

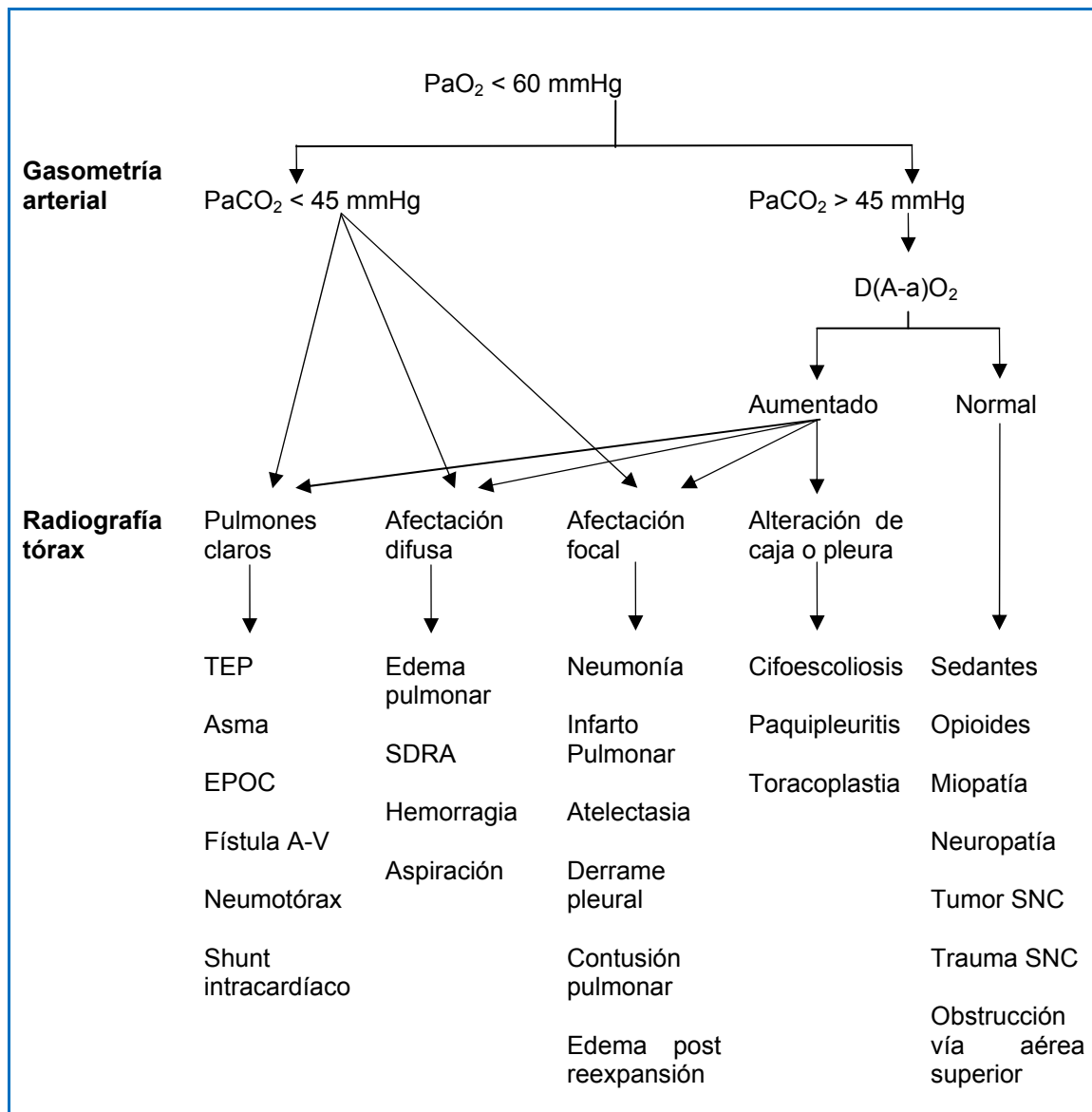
Para que el sistema respiratorio pueda llevar a término su función, es necesario el correcto funcionamiento de los estímulos químicos, nerviosos y mecánicos que actúan sobre el centro respiratorio, junto con el músculo cardíaco, las vías aéreas y los vasos pulmonares que modifican la cantidad de gas y sangre que llega al pulmón (regulación de la respiración) (2). También es importante considerar la unidad acinar porque es a ese nivel cuando el pulmón cumple su función en la respiración. En su interior se encuentra el gas alveolar, que es movilizado hacia el interior y exterior del acino (mecánica pulmonar). Otros factores a tener en cuenta en el acino pulmonar son: la perfusión, el proceso de difusión de gas y la concordancia del flujo sanguíneo con la ventilación (intercambio de gases) (1).

La **insuficiencia respiratoria** es un concepto gasométrico, por lo que su diagnóstico requiere la realización de una gasometría arterial (GSA). Según la clásica definición de Campbell, la insuficiencia respiratoria ocurre cuando la presión parcial de oxígeno en sangre arterial (P_{aO_2}) es menor de 60 mmHg o la presión parcial de anhídrido carbónico en sangre arterial (P_{aCO_2}) es superior a 49 mmHg, en situación de reposo, vigilia, respirando aire ambiente (fracción respiratoria de oxígeno del 0.21) a nivel del mar, excluida la alcalosis metabólica y la presencia de un cortocircuito cardíaco (3). Pero en la práctica al respirar a aire ambiente, un aumento de la presión parcial de anhídrido carbónico alveolar (P_{ACO_2}) y arterial, provoca inevitablemente una cierta reducción en la presión parcial de oxígeno alveolar (P_{AO_2}) y arterial. Además, en general, por la naturaleza de las enfermedades, los pacientes con P_{aCO_2} superior a 49 mmHg tienen P_{aO_2} arterial inferior de 60 mmHg. Así pues, en la práctica clínica habitual, se diferencian dos tipos de insuficiencia respiratoria: hipoxemia con hipercapnia, e hipoxemia sin hipercapnia (3).

La P_{aCO_2} depende de la producción y de la eliminación del anhídrido carbónico (CO_2). Y se relaciona inversamente con la ventilación alveolar. El pH y COH_3 nos permite establecer el grado de la compensación renal de los trastornos respiratorios; de esta forma la presencia de COH_3 elevado permitirá discriminar una insuficiencia crónica de una aguda (4). Se distingue entre insuficiencia respiratoria aguda o crónica en función del tiempo de instauración;

en general se considera aguda cuando se instaura en horas o días, y crónica cuando se produce de forma más lenta (5).

En la figura 2 se esquematiza el diagnóstico de la causa de la insuficiencia respiratoria mediante la GSA y la radiografía de tórax.



PaO_2 : presión parcial arterial de oxígeno, $PaCO_2$: presión parcial arterial de anhídrido carbónico, $D(A-a)O_2$: diferencia alveolo-arterial de oxígeno, TEP: tromboembolismo pulmonar, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Fístula A-V: fístula arteriovenosa, SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo, SNC: sistema nervioso central.

Figura 2. Esquema del diagnóstico de la causa de la insuficiencia respiratoria.

INTRODUCCIÓN

Los **mecanismos fisiopatológicos que originan la aparición de la insuficiencia respiratoria** son las alteraciones de la relación ventilación/perfusión (\dot{V}/\dot{Q}), el shunt, las alteraciones de la difusión y la presencia de hipoventilación, tabla 1 (6).

Tabla 1. Mecanismos fisiopatológicos de insuficiencia respiratoria

	$P_{A}O_2$	$P_{A-a}O_2$	Respuesta de la $P_{a}O_2$ con el aumento de la FIO_2
Trastorno difusión	Normal	Aumentada	Mejoría
Hipoventilación	Disminuida	Normal	Mejoría
Alteración \dot{V}/\dot{Q}	Localmente disminuida	Aumentada	Mejoría
Shunt	Localmente disminuida	Aumentada	Mínima mejoría

$P_{A}O_2$: presión parcial alveolar de oxígeno, $P_{A-a}O_2$: presión diferencial alveolo-arterial de oxígeno, $P_{a}O_2$: presión parcial arterial de oxígeno, FIO_2 : fracción respiratoria de oxígeno, \dot{V}/\dot{Q} : relación ventilación/perfusión.

Las alteraciones de la relación \dot{V}/\dot{Q} son la causa más frecuente de insuficiencia respiratoria (7). El pulmón está formado por unos 300 millones de unidades alveolares con diferentes relaciones \dot{V}/\dot{Q} . El ratio \dot{V}/\dot{Q} puede variar desde cero (unidades perfundidas, pero no ventiladas), hacia el infinito (unidades ventiladas pero no perfundidas, o espacio muerto) y es el principal determinante de la composición final de oxígeno (8). La alteración de la relación \dot{V}/\dot{Q} producirá hipoxemia, inicialmente sin hipercapnia, porque el efecto de la disminución de la \dot{V}/\dot{Q} en la $P_{a}CO_2$ es menor comparado con el efecto

sobre la PaO_2 . El aumento de la fracción respiratoria de oxígeno (FIO_2) consigue mejorar la oxigenación arterial (7).

El shunt es la causa menos frecuente de insuficiencia respiratoria (7). El shunt, o cortocircuito intrapulmonar, consiste en que parte de la sangre venosa llega al sistema arterial sin pasar por las regiones ventiladas del pulmón, de forma que supone perfusión de unidades alveolares no ventiladas. En el sujeto normal hay cortocircuitos fisiológicos, que suelen representar un 5% del total de la sangre. El shunt patológico causa hipoxemia con aumento del gradiente alveolo-capilar sin hipercapnia. Cuando existe shunt patológico, el aumento de la FIO_2 es menos efectivo para mejorar la oxigenación arterial, porque el pequeño extra de oxígeno que se puede agregar al flujo sanguíneo, a través de las unidades de ventilación, no es suficiente para compensar el impacto de la sangre desviada (7).

La alteración de la difusión es una causa poco frecuente de insuficiencia respiratoria (7). La difusión está limitada cuando existen alteraciones en la membrana alveolo-capilar, como edema o tejido fibroso. Estas alteraciones, por sí solas, no suelen ocasionar hipoxemia arterial ya que existe una gran capacidad de reserva de difusión, pero puede aparecer en aquellas situaciones en las que se suma a una disminución del tiempo de paso del hematíe por el capilar pulmonar, como sucede durante el ejercicio. Debido a la baja resistencia a la difusión del anhídrido carbónico, la $PaCO_2$ es normal en pacientes con limitaciones de la difusión (7).

La hipoventilación es una causa de insuficiencia respiratoria que se produce cuando el volumen del aire respirado no consigue eliminar el CO_2 producido por el metabolismo celular. A medida que la presión parcial de anhídrido carbónico (PCO_2) venosa mixta (arteria pulmonar) asciende, la ventilación debe aumentar para mantener una P_ACO_2 estable (9). Cuando la ventilación no aumenta, se produce una elevación del CO_2 alveolar, y secundariamente una disminución de la cantidad de oxígeno en el alvéolo, que será la responsable final de la hipoxemia (10). El mejor tratamiento en esta situación es la ventilación mecánica no invasiva, en cambio la oxigenoterapia

INTRODUCCIÓN

puede resultar perjudicial (11). La hipercapnia desensibiliza al centro respiratorio, y al aplicar altos flujos de oxígeno los quimiorreceptores disminuyen la frecuencia y la profundidad respiratoria, de forma que persiste o incluso acentúa la hipoventilación y la hipercapnia.

2. Ventilación mecánica no invasiva

2.1 Generalidades

La ventilación mecánica no invasiva (VMNI) es la modalidad de tratamiento de la insuficiencia respiratoria, fundamentalmente hipercápnic, más comúnmente empleada en la actualidad (13). La VMNI consiste en cualquier modalidad de soporte ventilatorio que mejore la ventilación alveolar, sin necesidad de intubación orotraqueal (IOT) (14). El objetivo de la VMNI es mantener un intercambio gaseoso adecuado mejorando la ventilación alveolar, cuando no es posible con la ventilación fisiológica espontánea. Para conseguir este objetivo es necesario el uso de un dispositivo externo capaz de generar presiones capaces de modificar gradientes fisiológicos responsables del flujo aéreo entre alvéolo y boca. Este soporte ventilatorio se puede llevar a cabo mediante la aplicación de una presión subatmosférica en la superficie externa del tórax, en cuyo caso se denominaría ventilación con presión negativa intermitente (15), o bien, mediante la aplicación de una presión supraatmosférica en el extremo proximal de la vía aérea, que correspondería a la ventilación con presión positiva intermitente (15). La VMNI es una terapia de uso hospitalario en la insuficiencia respiratoria aguda, así como de uso domiciliario en los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica (13).

2.2 Origen

La ventilación mecánica tiene su origen en 1530 con Paracelso (figura 3), que introdujo un tubo en la boca de un paciente con dificultad respiratoria para insuflar aire con un fuelle. Unos años más tarde, en 1543, el

médico Andrés Vesalio (figura 3) realizó un experimento que consistió en prestar apoyo a la respiración de un canino, gracias a un sistema de fuelles conectado directamente a su tráquea. En 1776, el médico escocés John Hunter, basándose en el experimento de Vesalio, utilizó un sistema de doble fuelle para modelos animales.



Figura 3. Paracelso (1493-1541) y Vesalio (1514- 1564)

Después de casi un siglo, en el año 1864, Alfred F. Jones inventó el tanque ventilador, que permitía mantener la función respiratoria mediante el uso de presión negativa. La invención del primer mecanismo de presión negativa marcó un interés evidente en el estudio de la ventilación mecánica que se vio reflejado en bastantes avances en los años futuros, como la invención del prototipo del pulmón de acero como tal en 1876 gracias al doctor Woillez. El **pulmón de acero** (figura 4) consistía en un dispositivo en que el paciente era introducido y del que sólo dejaba fuera la cabeza, con el objetivo de facilitar la respiración con el uso de la presión negativa generada dentro del

INTRODUCCIÓN

habitáculo. En 1928, el ingeniero Philip Drinker, con la colaboración de Louis Agassiz, perfecciona el equipo de Woillez y hace público su “respirador de Drinker” (16). En 1927 empieza la epidemia de poliomielitis en Estados Unidos que provocó una oleada de pacientes con insuficiencia respiratoria (17), por lo que la *J. H Emerson Company of Cambridge* comercializó un pulmón de acero más pequeño, barato, ligero, silencioso y fiable que el de su predecesor, y las salas de los hospitales se llenaron de pulmones de acero Emerson (18).



Figura 4. Pulmón de acero

La epidemia de poliomielitis que afectó a Estados Unidos y a Europa, marcó el primer periodo de la historia de la ventilación mecánica que se caracterizó por el uso de VMNI con presión negativa (19). En los pacientes afectados de poliomielitis la VMNI con presión negativa demostró mejoría de la supervivencia en relación a aquellos pacientes no asistidos con VMNI (16). Su papel fue crucial para mantener con vida ese 10% de pacientes que cursaban con insuficiencia respiratoria aguda y mantenían dependencia ventilatoria (20). Ante la posibilidad de permanecer indefinidamente en una institución cerrada, diversos centros decidieron intentar el inicio de programas de ventilación mecánica en domicilio. Los pulmones de acero, y sus variantes (ponchos y corazas), fueron los elementos fundamentales que dieron soporte a los primitivos programas de ventilación mecánica domiciliaria (21).

Paralelamente al auge de la VMNI con presión negativa en los años cincuenta, se produjeron una serie de acontecimientos que progresivamente limitaron la utilización de los pulmones de acero, como la erradicación de la poliomielitis con la generalización de los programas de vacunación (22) y la aparición de ventiladores de presión positiva gracias a Engstrom (figura 5) y Bennett. Otro acontecimiento importante fue el auge de la ventilación mecánica con presión positiva aplicada mediante la intubación de las vías respiratorias. Concretamente Ibsen en el año 1952, con sistema de presión positiva y traqueostomía redujo la mortalidad del 84% al 44% durante la epidemia de poliomielitis en Copenhague (15). Estos acontecimientos hicieron posible el inicio de la nueva etapa de ventilación invasiva con presión positiva.



Figura 5. Ventilador de presión positiva de Engstrom.

El periodo de ventilación invasiva con presión positiva mediante la intubación orotraqueal alcanzó su punto álgido en la década de los 80-90. Este periodo significó una expansión rápida como la terapia más usada en las unidades de cuidados intensivos. En este escenario de pacientes ventilados fundamentalmente por traqueostomía, Delaubier y Rideau (23) introdujeron la

INTRODUCCIÓN

técnica de ventilación con presión positiva intermitente a través de una mascarilla nasal en pacientes con distrofias musculares, identificándola con las siglas NIPPV (*noninvasive positive pressure ventilation*). Estos investigadores franceses comprobaron en un paciente con enfermedad de Duchenne que era posible ventilar correctamente a través de la mascarilla nasal ideada por Sullivan en 1980 para aplicar presión continua a pacientes con apnea del sueño (24). El desarrollo de las mascarillas iniciales con las que comenzó a aplicar VMNI estuvo muy ligado al desarrollo de las terapias con presión positiva continua (CPAP) para el síndrome de apneas durante el sueño. Con los avances de la medicina del sueño y de la VMNI domiciliaria, entre el 1985 y el 1990, se produjo la transición entre la ventilación invasiva y la ventilación no invasiva con presión positiva intermitente (25).

La VMNI con presión positiva, en las últimas décadas del siglo XX, ha supuesto un importante avance en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria crónica secundaria a enfermedades restrictivas, así como de la insuficiencia respiratoria aguda secundaria a enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (26, 27) con una disminución de la tasa de intubación orotraqueal (IOT), de la mortalidad y de la morbilidad (28).



Figura 6. Ventilador de presión positiva.

En los últimos veinte años se ha instaurado la VMNI mediante ventiladores de presión positiva (figura 6) intermitente en la mayoría de las salas de neumología en situaciones agudas (13) y ha crecido

exponencialmente el número de pacientes ventilados a largo plazo en su propio domicilio en situaciones de cronicidad (13). Este incremento de la VMNI domiciliaria es debido a la introducción del acceso a la vía aérea no invasivo y al reconocimiento de un número creciente de enfermedades susceptibles de beneficiarse de este tratamiento, especialmente en pacientes con enfermedades de caja torácica y neuromusculares (29). En concreto, los pacientes con enfermedad de caja torácica representaron aproximadamente un tercio de los pacientes tratados con VMNI en un estudio epidemiológico europeo (30). En los casos de enfermedad de caja torácica e insuficiencia respiratoria crónica, la VMNI ha mostrado mejoría de los síntomas de hipoventilación (31) y del intercambio gaseoso, tanto diurno como nocturno (31, 32, 33), así como una reducción de ingresos hospitalarios (34, 35). A pesar de estos resultados favorables, pocos estudios han valorado en estos pacientes resultados a largo plazo como la mortalidad y los factores pronósticos asociados a la misma.

2.3. Equipos VMNI

Los equipos de VMNI están formados por ventilador, tubuladura (única o doble) y acceso a la vía aérea (36).

Gracias a los distintos avances técnicos, en la actualidad los ventiladores (figura 7) pueden funcionar limitados por presión o por volumen (13). Disponen de múltiples modalidades ventilatorias, bajo peso y en determinados casos, con baterías internas y externas. Progresivamente en los últimos años han ido surgiendo ventiladores que también permiten monitorizar curvas de flujo/volumen con software de análisis, integrar un módulo mezclador de gases, así como disponer de saturador de oxígeno y capnografía (13).





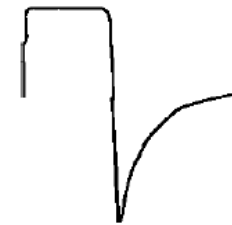

Figura 7. Modelos de ventiladores actuales.

2.3.1 Modalidades ventilatorias

De forma global, cada modalidad ventilatoria que ofrecen los ventiladores actuales se definen en función de tres aspectos: cuál es la variable limitante del ventilador (presión o volumen), quién controla el inicio de la inspiración mecánica del ventilador (paciente o ventilador), y qué determina el final de la inspiración (ciclado a espiración) (37).

Se considera ventilación limitada por volumen, en el caso que se predetermina un volumen corriente estable. En cambio se denomina ventilación limitada por presión, cuando se predetermina tanto la presión inspiratoria (IPAP) como la espiratoria (EPAP) en la vía aérea. La morfología de las curvas de presión y flujo de cada ciclo ventilatorio se diferencia en función de la variable limitante (tabla 2).

Tabla 2. Comparación de curvas de presión y flujo entre ventilación limitada por volumen y por presión (37).

Ventilación limitada:	Volumen	Presión
Curva de presión		
Curva de flujo		

En cuanto al disparo o inicio de la inspiración (*trigger* inspiratorio) los ventiladores modernos pueden detectar los esfuerzos inspiratorios del paciente, mediante dos mecanismos básicos por presión o por flujo (38). Por presión, una presión negativa en la onda de presión de la vía aérea indica el inicio del esfuerzo inspiratorio del paciente. Si este esfuerzo alcanza el valor prefijado, se dispara la inspiración. En cuanto al mecanismo de detección del esfuerzo inspiratorio del paciente por flujo, detecta el flujo inspiratorio en presencia del flujo continuo de lavado durante la espiración, que está circulando por la tubuladura. Este segundo mecanismo de *trigger* inspiratorio por flujo requiere menos esfuerzo, y es el más usado en los ventiladores de uso domiciliario. Según quien controla el inicio de la inspiración mecánica del ventilador, se distinguen 3 tipos de modos. Si el paciente es el que dispara las inspiraciones se trata de modo asistido. Si el ventilador está programado para realizar un número fijo de inspiraciones se considera modo controlado. En la actualidad, prácticamente todos los modos de ventilación aseguran un número de respiraciones fijo sobre el que pueden superponerse respiraciones adicionales, esta modalidad se denomina modo asistido/controlado (39).

INTRODUCCIÓN

El mecanismo de ciclado o final (*trigger* espiratorio) (37), es otra característica propia de los ventiladores actuales. Se trata del sistema que usa el ventilador para pasar de inspiración a espiración. El ventilador puede ser ciclado por flujo, cuando se detiene la inspiración al reducir el flujo inspiratorio a un porcentaje de flujo máximo, o bien, ciclado por tiempo, cuando se pasa a la espiración tras haber transcurrido un tiempo inspiratorio prefijado. Generalmente, cuando la ventilación está limitada por presión se configura el ciclado por flujo, en cambio en la ventilación limitada por volumen se suele usar el ciclado por tiempo (13).

Atendiendo a estas tres características, las modalidades ventilatorias más usadas actualmente son: ventilación con presión soporte (PSV), ventilación asistida/controlada con control de presión (PCV) y ventilación asistido/controlada por volumen (VCV). Se describen las principales características de cada modalidad ventilatoria en la tabla 3.

Tabla 3. Modalidades ventilatorias.

	Variable limitante	Disparo	Ciclado
PSV	Presión	Asistida o asistida/controlada	Flujo
PCV	Presión	Asistida/controlada o controlada	Tiempo
VCV	Volumen	Asistida/controlada o controlada	Tiempo

PSV: ventilación con presión soporte, PCV: ventilación asistida/controlada con control de presión y VCV: ventilación asistido/controlada por volumen.

Al margen de estas tres modalidades más frecuentes, los ventiladores disponen de un gran número de otras modalidades ventilatorias y muchas de

ellas presentan una nomenclatura confusa, porque no existen normas de comercialización de los ventiladores (40). Esto deja libres a los fabricantes para dar diferentes nombres a modos idénticos o muy similares, o incluso crear nuevos modos que se corresponden con modificaciones menores de un modo conocido previamente (40).

2.3.2 Acceso a la vía aérea

En la VMNI se accede a la vía aérea mediante diferentes modelos de interfases (figura 8), desde la mascarilla nasal y la mascarilla nasobucal, que son las más utilizadas, a las olivas nasales (*nasal pillows*), la mascarilla facial total o el casco integral (*helmet*).



Figura 8 Tipos de interfases. Arriba (de izquierda a derecha) mascarilla nasal, olivas nasales, mascarilla nasobucal, mascarilla híbrida. Abajo (de izquierda a derecha) mascarilla oral, mascarilla facial total y el casco integral (*helmet*) (41).

La elección de la vía de acceso a la vía aérea es de gran importancia para conseguir una buena tolerancia del paciente a la VMNI y, por tanto, un

INTRODUCCIÓN

factor clave en el éxito de la misma, especialmente en la insuficiencia respiratoria aguda (42). Debido a esto, es fundamental que la mascarilla reúna los siguientes requisitos: adaptabilidad, que permita soportar los cambios de presión y minimice fugas, espacio muerto mínimo, que evite la reinhalación de anhídrido carbónico (*rebreathing*), bajo peso, para evitar la aparición de escaras. También debe garantizar una rápida retirada, útil si aparecen vómitos o necesidad de IOT, y por último transparencia, que permita observar posibles vómitos o secreciones (13).

En la actualidad no existe un modelo de interfase mejor que otro. La mascarilla nasal es el acceso que se usa con más frecuencia en la insuficiencia respiratoria crónica, y la mascarilla nasobucal en la insuficiencia respiratoria aguda (43). Cada una de ellas presenta ventajas e inconvenientes. La mascarilla nasal interfiere menos en el habla e ingesta, permite la tos y con ella no hay riesgo de asfixia en caso de disfunción del ventilador (41). En cambio, la mascarilla nasobucal y facial garantizan menos fugas, y requieren menos colaboración por parte del paciente (41).

2.3.3 Problemas asociados a la VMNI

La VMNI no está exenta de efectos adversos que pueden condicionar el fracaso de la misma. Los accesos pueden provocar (tabla 4) úlcera cutánea, disconfort, claustrofobia, aerofagia o bien fugas. La fuga aérea alrededor de la mascarilla puede comprometer la eficacia de la ventilación y la sincronización con la respiración del paciente. La fuga provoca un retraso en la detección del esfuerzo inspiratorio del paciente (retrasa el *trigger* inspiratorio), una disminución en la capacidad de presurización, un retraso del ciclado inspiración-espriación (fundamentalmente durante la fuga inspiratoria) y produce *auto-triggering* (en presencia de fuga espiratoria) (44). Por tanto, la capacidad de los ventiladores para compensar el efecto de esta fuga y adaptar la función del *trigger* inspiratorio y espiratorio en cada momento, es una de las características más importantes de los ventiladores.

Tabla 4. Posibles efectos adversos de los accesos a la vía aérea más usados.

	Nasal	Nasobucal	Facial	Casco
Fugas	+++	++	+	+
Disconfort	+	++	+++	++
Úlceras piel	+++	+++	++	+
Claustrofobia	+	++	+++	+++
Aerofagia	+	++	+++	+++

Otro posible efecto adverso relacionado con la tubuladura, es la aparición de *rebreathing*, debido a que la mayoría de los ventiladores usados habitualmente tiene un único circuito inspiratorio-espíatorio que puede favorecer su aparición en situaciones de elevada demanda ventilatoria y/o elevada frecuencia respiratoria. Para evitar esta situación se aconseja el uso de un sistema o válvula que evite la reinhalación de CO₂ (*antirebreathing*) (45). Existen dos sistemas posibles para ello, el circuito único con válvula neumática y el circuito único con fuga intencional o controlada.

Por último, hay que tener en cuenta la posible presencia de asincronías paciente-ventilador que limitan la eficacia de la VMNI. Un buen uso de los *triggers* inspiratorio y espíatorio es básico para evitar su aparición (46). Las asincronías más frecuentes son: esfuerzo ineficaz, *autotrigger*, doble trigger, ciclo largo y corto (47). El esfuerzo ineficaz se produce cuando el esfuerzo del paciente no desencadena la asistencia del ventilador, el *autotrigger* son dos ciclos proporcionados por el ventilador sin que haya esfuerzo previo del paciente, el doble trigger consiste cuando el mismo esfuerzo inspiratorio desencadena dos ciclos del ventilador. El ciclo largo aparece cuando el tiempo inspiratorio neural del paciente es inferior del ventilador y por último, el ciclo

INTRODUCCIÓN

corto se produce cuando el tiempo inspiratorio del paciente es superior al del ventilador (48).

2.4 Indicaciones de la VMNI en la insuficiencia respiratoria aguda

Actualmente existe controversia sobre el uso de la VMNI en la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica, sin embargo su aplicación está bien establecida en la insuficiencia respiratoria hipercápnica aguda (49), debido a la eficacia demostrada en las agudizaciones graves de la EPOC (27). La VMNI se ha convertido en el tratamiento de elección del paciente con EPOC que cursa con acidosis respiratoria durante una agudización, varios estudios han demostrado que mejora la supervivencia, disminuye la necesidad de IOT y disminuye la estancia media hospitalaria (50, 51).

El edema agudo de pulmón es la segunda indicación más frecuente de VMNI en la práctica clínica (52). Con el nivel de máxima evidencia científica, la aplicación de presión positiva en la vía aérea ha constituido el pilar fundamental del tratamiento de los pacientes con edema agudo de pulmón (53). Otro grupo de pacientes en los que la VMNI ha demostrado su utilidad son los inmunodeprimidos y los trasplantados de órganos sólidos y hematológicos que presentan insuficiencia respiratoria. La VMNI ha demostrado reducir la tasa de IOT, menos incidencia de complicaciones y una menor mortalidad hospitalaria (54).

Aunque no se dispone de evidencias de peso que nos permitan establecer claras indicaciones, la VMNI puede ser útil en caso de agudización en el síndrome obesidad-hipoventilación (SOH) (55), las enfermedades restrictivas de caja torácica y las enfermedades neuromusculares (56). En la práctica clínica habitual está bien instaurado que los pacientes con hipoventilación crónica que sufren una agudización deben ser tratados con VMNI o bien incrementar las horas de uso si ya están recibiendo dicho tratamiento en domicilio. No existen estudios randomizados disponibles, pero los estudios observacionales y casos-contrroles apoyan su uso (56, 57).

Otra indicación relativa sería el caso de pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica debida a otros problemas médicos como asma (58), neumonía (59), cáncer y fibrosis pulmonar, en los que el uso de la VMNI no está bien demostrado y se dispone de menos experiencia. Por último mencionar el grupo de pacientes que se encuentran en situaciones límite como enfermos con orden de no intubar, disneicos en situación terminal, de edad avanzada o bien pacientes con comorbilidad muy importante, que cuestionan temas éticos y la toma de decisiones en un terreno con escasa evidencia científica y experiencia clínica contrastable (60).

2.5. VMNI domiciliaria (VMNID): indicaciones, adaptación y seguimiento.

2.5.1. Indicaciones

Las alteraciones de la caja torácica y las enfermedades neuromusculares son trastornos que en conjunto representan una importante causa de insuficiencia respiratoria crónica hipercápnic (61). A pesar de que no existen estudios randomizados controlados, la VMNID se considera el tratamiento de elección en estos pacientes cuando la insuficiencia respiratoria hipercápnic está establecida (14). Efectivamente, diversos estudios han demostrado mejoría de los gases sanguíneos, de los parámetros hemodinámicos, de la calidad de vida, de la actividad física y un aumento de la supervivencia al compararse con cohortes históricas (25, 62).

Las indicaciones para el tratamiento con VMNID en pacientes con enfermedades neuromusculares (neuropatías, miopatías, distrofias musculares, esclerosis lateral amiotrófica, etc.) y de caja torácica (escoliosis, secuelas post-polio, secuelas de tuberculosis, etc.) han sido establecidas en la Conferencia de Consenso Internacional de 1999 (63). La presencia de síntomas clínicos, como la disnea, fatiga, etc., junto a manifestaciones de hipoventilación alveolar como cefalea matutina, hipersomnolencia diurna, etc., son claramente una indicación para el inicio de VMNID, cuando se asocian alguno de los siguientes criterios

INTRODUCCIÓN

fisiológicos: a) presencia de hipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg) en una GSA basal; o b) demostración de alteraciones en la oxigenación nocturna, registradas mediante pulsioximetría nocturna con saturación de oxígeno por debajo o igual a 88% durante cinco minutos consecutivos; c) para los pacientes con enfermedades neuromusculares es criterio de VMNID la demostración de una presión inspiratoria máxima por debajo de 60 cm de H_2O o bien una determinación de la capacidad vital forzada inferior al 50% del valor de referencia.

En cuanto a la EPOC en fase estable que cursa con insuficiencia respiratoria crónica hipercápnica, se ha considerado una indicación controvertida de VMNID (64, 65), sin embargo se han publicado recientemente estudios randomizados que demuestran que la VMNID aumenta la supervivencia en este grupo de pacientes (66). Actualmente no existen indicaciones definitivas sobre el empleo de la VMNID en la EPOC en fase estable. Los datos disponibles orientan sobre su utilidad en un subgrupo muy concreto de pacientes con una o más de las siguientes características: hipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 55$ mmHg) (67), episodios frecuentes de fallo ventilatorio crónico agudizado con acidosis respiratoria, obesidad o bien otra alteración restrictiva de pared acompañante (68). Estas características podrían actuar como predictores de eficacia de la VMNID en este grupo de pacientes. Así pues, según el último consenso sobre el tema la VMNID en los pacientes EPOC en fase estable está indicada en pacientes con sintomatología con al menos uno de los siguientes criterios: $\text{PaCO}_2 > 55$ mm de Hg, PaCO_2 entre 50-54 mm de Hg y desaturaciones nocturnas (saturación de oxígeno $\leq 88\%$ durante 5 minutos consecutivos mientras recibe un flujo de oxígeno ≥ 2 lpm), PaCO_2 entre 50-54 mm de Hg y con dos o más episodios de hospitalización al año por exacerbación con fallo respiratorio hipercápnico). (63)

2.5.2 Adaptación a la VMNID

El proceso de inicio y adaptación de la VMNID a un paciente es complejo e implica una serie de decisiones que pueden condicionar el éxito de la misma,

(figura 9). Estas decisiones incluyen la selección de la interfase, del tipo de ventilador, definir las características de programación del mismo y el lugar donde debe realizarse la adaptación. En este sentido, no existen dudas que ante un paciente en fase aguda de su enfermedad la adaptación debe realizarse con el paciente ingresado en un centro hospitalario (31). Sin embargo, se han propuesto diferentes opciones cuando se trata de iniciar la ventilación en pacientes en fase estable de su enfermedad (69, 70).

En Europa el inicio de la VMNID con el paciente ingresado en el hospital es el método usado por la mayoría de grupos (30). El ingreso hospitalario permite una mejor observación y monitorización del paciente, sin embargo la hospitalización es cara, existen listas de espera y no se ha demostrado que condicione un mejor cumplimiento de la prescripción (71). Así, algunos autores prefieren realizar la adaptación en el laboratorio de sueño dedicando la primera mitad de la noche al diagnóstico de eventos respiratorios y la segunda mitad al ajuste de la VMNID (72, 73). No obstante, teniendo en cuenta que el proceso de adaptación de un paciente a la VMNID es largo, los resultados obtenidos en una sola noche pueden no ser relevantes en el futuro y además, pacientes con enfermedades neuromusculares avanzadas pueden tener una serie de necesidades que muchos laboratorios de sueño no pueden atender. Finalmente, otros autores propugnan la adaptación ambulatoria ya sea en la consulta externa o en el propio domicilio del paciente (71). La adaptación en el domicilio del paciente implica la coordinación de la empresa suministradora, paciente y cuidador y la posibilidad de desplazamiento del equipo médico encargado de la instauración de la VMNID (31). El hecho de que apenas existan estudios que demuestren la superioridad de una localización con respecto a otra, condiciona que la elección del lugar de adaptación se base en las preferencias de cada equipo instalador. Hasta el momento, no se ha realizado ningún estudio aleatorizado que analice si la elección del lugar de adaptación a la VMNID puede condicionar mayor o menor eficacia de la VMNI así como diferencias en el coste sanitario y en la calidad de vida de los pacientes.

INTRODUCCIÓN

1. Escoger ventilador, tubuladura y acceso a la vía aérea adecuados para el paciente, teniendo en cuenta la anatomía de la cara, la movilidad de las manos, soporte familiar, tamaño adecuado para evitar fugas y la casa comercial que le corresponde. En cuanto al ventilador; con o sin batería según la dependencia que tiene o tendrá el paciente según la historia natural de su enfermedad, y el peso, en función del grado de movilidad del paciente.
2. Explicar el tratamiento al paciente; que permanecerá cómodo, sentado o semisentado.
3. Iniciar la VMNI preferentemente en modo PSV (asistido/controlado), IPAP a 8-10 cmH₂O y EPAP a 4 cmH₂O, mientras se mantiene con la mano la mascarilla en posición correcta durante las primeras inspiraciones. Si se usa una mascarilla nasal, insistir en que mantenga la boca cerrada. Dejar que el paciente gane confianza y se adapte al sistema.
4. Fijar la mascarilla mediante el arnés, evitando una presión excesiva de la misma sobre la cara y comprobar la ausencia de fugas.
5. Incrementar la IPAP de 2 en 2 cmH₂O según la tolerancia del paciente (IPAP final habitual 12-20 cmH₂O). Si se decide escoger ventilación limitada por volumen, se pauta volumen corriente inicial de 300-400 ml e incrementar progresivamente de 50 en 50 ml hasta 8-15 ml/kg, según tolerancia del paciente.
6. Si es preciso, añadir oxígeno para conseguir una saturación de oxígeno superior a 90%.
7. Valorar si con los incrementos de EPAP se consigue una ventilación más confortable, con menos esfuerzo inspiratorio (EPAP final habitual 4-6 cmH₂O).
8. Cuando los parámetros sean los adecuados, con buena tolerancia y sincronía por parte del paciente, y se compruebe que con la VMNI con o sin oxígeno añadido, la saturación de oxígeno aumenta respecto la basal y se mantiene en 94% o más, tras 30 minutos, se realizará GSA de eficacia.

9. Adaptación progresiva aumentando el número de horas de ventilación, con el objetivo de usar la VMNI durante todas las horas de sueño.

10. Comprobación de fugas. Organizar el adiestramiento del uso de la VMNI del paciente por parte de enfermería. Si el paciente consigue dormir entre 3-4 horas seguidas con la VMNI, se realizará pulsioximetría nocturna con VMNI, y con oxígeno añadido si es necesario, así como registro del software del ventilador. Tras revisar los datos de la pulsioximetría y del software, si es necesario se realizaran ajustes.

VMNI: ventilación mecánica no invasiva, PSV: ventilación con presión soporte, IPAP: presión inspiratoria positiva en la vía aérea, EPAP: presión espiratoria positiva en la vía aérea, cmH₂O: centímetros de agua. .

Figura 9. Pauta de inicio de ventilación mecánica no invasiva domiciliaria (74).

2.5.3 Monitorización VMNID

Una vez adaptado el paciente a la VMNID, es necesario la monitorización del cumplimiento y la eficacia de la ventilación. Existen herramientas sencillas para monitorizar la eficacia de la ventilación como son la sintomatología del paciente, y los cambios en los gases arteriales y en la pulsioximetría nocturna. La medida de los gases arteriales es fundamental, y es mandatoria ante la sospecha de deterioro clínico o funcional, así como cuando se hacen modificaciones en los parámetros del respirador. La determinación de la PaCO₂ es importante en la evaluación de una adecuada ventilación alveolar y hasta el momento la gasometría arterial sigue siendo el *gold standard* para valorar la eficacia del soporte ventilatorio. No obstante, la realización repetida de esta prueba resulta molesta para el paciente, y puede no reflejar el curso de la PaCO₂ durante el sueño al tratarse de una determinación puntual, por este motivo en los últimos años se está instaurando la evaluación no invasiva de la PaCO₂ mediante la medición transcutánea (75). La pulsioximetría es otra herramienta sencilla y de fácil interpretación que nos proporciona información acerca de si existe una adecuada saturación de oxígeno durante el sueño de

INTRODUCCIÓN

los pacientes. Detecta posibles desaturaciones de oxígeno, pero su especificidad es baja, ya que no diferencia la causa de las mismas (46). Debido a este motivo, la principal utilidad de la pulsioximetría nocturna se centra en pacientes portadores de VMNID en fase estable, que no tienen problemas asociados a la misma, y no son portadores de oxigenoterapia (76). Con menos frecuencia y según la respuesta clínica, gasométrica y de la pulsioximetría a la VMNID se puede plantear realizar capnografía nocturna, registros con el software del ventilador, o bien realizar polisomnografía con VMNID (46).

2.5.4 Seguimiento de la VMNID

Los objetivos de la VMNID son mejorar el intercambio gaseoso, prolongar la supervivencia, mejorar la duración y calidad del sueño, optimizar la calidad de vida y mejorar el estado funcional (77). Con un adecuado programa de seguimiento se puede llegar a monitorizar el tratamiento, detectar precozmente y tratar las exacerbaciones, así como la progresión de la enfermedad, minimizar y tratar los efectos adversos, evitar complicaciones relacionadas con la hospitalización e incentivar cambios en el estilo de vida. En las visitas se valora el estado clínico del paciente, el cumplimiento de la VMNID y la aparición de efectos adversos (78).

La frecuencia de seguimiento está en relación con la estabilidad del paciente y de la dependencia que tenga del respirador. Los pacientes en VMNID pueden tener una dependencia total del respirador en los que el control debe ser estrecho, o bien una dependencia parcial del mismo, en los que el seguimiento puede ser realizado a intervalos de tiempo mayores (79). En cada una de las visitas hospitalarias de seguimiento se realiza una espirometría y una GSA a aire ambiente, también se puede realizar capnografía. En las visitas también se valora el estado clínico del paciente, el cumplimiento de la VMNID y la aparición de efectos adversos. Aproximadamente cada mes, los pacientes son visitados en el domicilio por la casa comercial para el mantenimiento técnico del equipo.

El seguimiento de los pacientes con VMNID implica una serie de decisiones, sin embargo existen pocos datos de la evolución de estos pacientes a largo plazo y acerca de qué factores condicionan una mejora en la supervivencia. Por tanto, actualmente realmente no es conocido en qué factores se debe insistir durante el seguimiento para mejorar la supervivencia de este grupo de pacientes. Este desconocimiento es debido a que existen pocos estudios que hayan evaluado la evolución de estos pacientes a largo plazo. Leger et al. (62) aportan datos de 276 pacientes tratados con VMNID en 4 centros franceses. En un estudio similar, Simonds et al. (32) también analizan la evolución a largo plazo de 180 pacientes tratados en un hospital británico. Ambos estudios usan como variable principal la “continuación de la ventilación” en lugar de supervivencia, dado que muchos de los pacientes que no continúan es por fallecimiento. Con este abordaje, hallan una supervivencia aproximada de 90% al año y 80% a los 5 años en enfermedades de caja torácica o neuromusculares no progresivas.

En cuanto a los factores predictivos de supervivencia, un estudio inicial multicéntrico francés (80) analizó estos factores en un grupo de pacientes con diversos diagnósticos que reciben diferentes tipos de terapias a domicilio. En pacientes con secuelas de tuberculosis y cifoescoliosis hallaron como factores de buen pronóstico el sexo femenino, una menor edad, y un incremento del índice de masa corporal, PaO_2 y $PaCO_2$. Sin embargo, en este análisis de los factores pronósticos se consideraron conjuntamente los pacientes tratados con oxígeno, ventilación invasiva por traqueotomía o VMNID, y por tanto no se puede extrapolar los resultados a este último grupo exclusivamente.

En definitiva, los estudios sobre factores asociados a la mortalidad en pacientes que inician VMNID son escasos y con manifiestos defectos metodológicos. No obstante, a la luz de los datos que apoyan la eficacia de este tratamiento, no sería ético realizar un estudio prospectivo con un grupo control no tratado.

INTRODUCCIÓN

Bibliografía:

1. Fraser RS. Diagnóstico de las enfermedades del tórax. 4ª edición. Editorial: Médica Panamericana S.A. 2002.
2. Rhoades RA. Fisiología Médica. Editorial: Masson. Barcelona 1997.
3. Campbell EJ. Respiratory Failure. Br Med J. 1965;1(5448):1451-60.
4. West JB. Insuficiencia respiratoria. 6ª edición. Editorial: Médica Panamericana. Madrid 2005.
5. Echave-Sustaeta JM. Insuficiencia Respiratoria aguda. En: Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. 3ª edición. Hospital 12 de Octubre. Madrid 1994.
6. West JB. Pulmonary pathophysiology: the essentials. 7ª edición. Editorial: Lippincott Williams Et Wilkins. Baltimore 2008.
7. Petersson J, Glennly RW. Gas exchange and ventilation-perfusion relationships in the lung. Eur Respir J. 2014;44(4):1023-41.
8. Wagner PD, Laravuso RB, Uhl RR, West JB. Continuous distributions of ventilation-perfusion ratios in normal subjects breathing air and 100 per cent O₂. J Clin Invest. 1974;54(1):54-68.
9. Millman RP. Trastornos de la ventilación alveolar. En: Fishman AF. Tratado de Neumología. Ediciones Doyma. Barcelona 1991.
10. West JB. Ventilation-perfusion. Am Rev Resp Dis. 1977;116(5):919-43.
11. Estopà R. Normativa sobre la ventilación mecánica. Ediciones Doyma. Barcelona 2000.
12. West JB. Causes of carbon dioxide retention in lung disease. N Eng J Med. 1971;284(22):1232-6.
13. Gallardo Romero JM, García TG, Sancho Chust JN, González Martínez M. Ventilación no invasiva. Arch Bronconeumol. 2010;46 (Suppl 6):14-21.

14. Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001; 163(2):540-77.
15. Abdala A. Historia y evolución de la ventilación mecánica. *Rev CONAREC*. 2005;82:188-98.
16. Drinker P, Shaw LA. An apparatus for the prolonged administration of artificial respiration: I. A design for adults and children. *J Clin Invest*. 1929;7(2):229-47.
17. Ruddy CJ. "Do Something! Do Anything! Poliomyelitis in Canada, 1927-1962. PhD Thesis, University of Toronto, 1959.
18. Barr M. The iron lung - a polio patient's story. *J R Soc Med*. 2010;103(6):256-9.
19. Lassen HCA. The epidemic of poliomyelitis in Copenhagen, 1952. *Proc R Soc Med*. 1954;47(1):67-71.
20. Engstrom CG. Treatment of severe cases of respiratory paralysis by the Engström universal respirator. *Br Med J*. 1954;2(4889):666-9.
21. Díaz Lobato S, Mayoralas Alises S. La ventilación mecánica no invasiva moderna cumple 25 años. *Arch Bronconeumol*. 2013;49(11):475-9.
22. Wilson DJ. *Polio*/Daniel J Wilson. Greenwood Press. Santa Bárbara, California 2009.
23. Delaubier A, Guillou C, Mordelet M, Rideau Y. Early respiratory assistance by nasal route in Duchenne's muscular dystrophy. *Agressologie*. 1987;28(7):737-8.
24. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981;1(8225):862-5.
25. Ellis ER, Bye PT, Bruderer JW, Sullivan CE. Treatment of respiratory failure during sleep in patients with neuromuscular disease. Positive-pressure ventilation through a nose mask. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135(1):148-52.

INTRODUCCIÓN

26. Flogio C, Vitacca M, Quadri A, Scalvini S, Marangoni S, Ambrosino N. Acute exacerbations in severe COPD patients. Treatment using positive pressure ventilation by nasal mask. *Chest*. 1992;101(6):1533-8.
27. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, Simonneau G, Benito S, Gasparetto A, Lemaire F, Isabey S and Harf A. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *New Engl J Med*. 1995;333(13):817-22.
28. Leger P, Jennequin J, Gerard M, Lassonnery S, Robert D. Home positive pressure ventilation via nasal mask for patients with neuromusculoskeletal disorders. *Eur Respir J Suppl*. 1989;7:640s-644s.
29. Goldberg A. Clinical indications for non-invasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD and nocturnal hypoventilation. A consensus conference report. *Chest*. 1999;116(2):521-34.
30. Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Ambrosino N, Escarabill J, Farre R, Fauroux B, Robert D, Schoenhofer B, Simonds AK, Wedzicha JA. Patterns of home mechanical ventilation use in Europe: results from the Eurovent survey. *Eur Respir J*. 2005;25(6):1025-31.
31. Hill NS. Management of long-term noninvasive ventilation. In long-term mechanical ventilation. Editorial: Hill NS. Marcel and Dekker. New York 2001.
32. Simonds AK, Elliott MW. Outcome of domiciliary nasal intermittent positive pressure ventilation in restrictive and obstructive disorders. *Thorax*. 1995;50(6):604-9.
33. Carroll N, Branthwaite MA. Control of nocturnal hypoventilation by nasal intermittent positive pressure ventilation. *Thorax*. 1988;43(5):349-53.
34. Masa Jiménez JF, Sánchez de Cos Escuin J, Disdier Vicente C, Hernández Valle M, Fuentes Otero F. Nasal intermittent positive pressure ventilation. Analysis of its withdrawal. *Chest*. 1995;107(2):382-8.

35. Gonzalez C, Ferris G, Diaz J, Fontana I, Nuñez J, Marin J. Kyphoscoliotic ventilatory insufficiency: effects of long-term intermittent positive-pressure ventilation. *Chest*. 2003;124(3):857-62.
36. Estopá R. Ventilación a domicilio. En: Net Á, Benito S editors. Ventilación mecánica. 3ª edición. Editorial: Springer-Verlag Iberica. Barcelona 1998.
37. Rabec C, Rodenstein D, Leger P, Rouault S, Perrin C, Gonzalez-Bermejo J; SomnoNIV group. Ventilator modes and settings during non-invasive ventilation: effects on respiratory events and implications for their identification. *Thorax*. 2011;66(2):170-8.
38. Battisti A, Tassaux D, Janssens JP, Michotte JB, Jaber S, Jolliet P. Performance characteristics of 10 home mechanical ventilators in pressure-support mode: a comparative bench study. *Chest*. 2005;127(5):1784-92.
39. Mancebo J. Assist-control ventilation. En: Tobin MJ, editor. Principles and practice of mechanical ventilation. 2ª edición. Editorial: McGraw-Hill. New York 2006.
40. Rabec C, Langevin B, Rodenstein D, Perrin C, Leger P, Pepin JL, Janssens JP, Gonzalez-Bermejo J; SomnoNIV Group. Ventilatory modes. What's in a name? *Respir Care*. 2012;57(12):2138-9.
41. Nava S, Navalesi P, Gregoretti C. Interfaces and humidification for noninvasive mechanical ventilation. *Respir Care*. 2009;54(1):71-84.
42. Costa R, Navalesi P, Spinazzola G, Ferrone G, Pellegrini A, Cavaliere F, Proietti R, Antonelli M, Conti G. Influence of ventilator settings on patient-ventilator synchrony during pressure support ventilation with different interfaces. *Intensive Care Med*. 2010;36(8):1363-70.
43. Pravinkumar SE. A face that matters in distress: interface selection for acute noninvasive ventilation. *Crit Care Med*. 2009;37(1):344-6.
44. Miyoshi E, Fujino Y, Uchiyama A, Mashimo T, Nishimura M. Effects of gas leak on triggering function, humidification, and inspiratory oxygen fraction

INTRODUCCIÓN

- during noninvasive positive airway pressure ventilation. *Chest*. 2005;128(5):3691-8.
45. Samolski D, Calaf N, Güell R, Casan P, Antón A. Carbon dioxide rebreathing in non-invasive ventilation. Analysis of masks, expiratory ports and ventilatory modes. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2008;69(3):114-8.
 46. Janssens JP, Borel JC, Pépin JL, SomnoNIV Group. Nocturnal monitoring of home noninvasive ventilation: the contribution of simple tools such as pulse oximetry, capnography, built-in ventilator software and autonomic markers of sleep fragmentation. *Thorax*. 2011;66(5):438-45.
 47. Tobin MJ, Jubran A, Laghi F. Patient-ventilator interaction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(5):1059-63.
 48. Carlucci A, Pisani L, Ceriana P, Malovini A, Nava S. Patient-ventilator asynchronies: may the respiratory mechanics play a role?. *Crit Care*. 2013; 17(2):R54.
 49. Díaz Lobato S, Mayorales Alises S, Montiel G. Ventilación mecánica no invasiva en la agudización de las enfermedades respiratorias. *Med Clin (Barc)*. 2011;137(15):691-6.
 50. Lindenauer PK, Stefan MS, Shieh MS, Pekow PS, Rothberg MB, Hill NS. Outcomes associated with invasive and noninvasive ventilation among patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med*. 2014;174(12):1982-93.
 51. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2008;133(3):756-66.
 52. Crimi C, Noto A, Princi P, Esquinas A, Nava S. A European survey of noninvasive ventilation practices. *Eur Respir J*. 2010;36(2):362-9.

53. Weng CL, Zhao YT, Liu QH, Fu CJ, Sun F, Ma YL, Chen YW, He QY. Meta-analysis: Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med.* 2010;152(9):590-600.
54. Namendys-Silva SA, Hernández-Garay M, Herrera- Gómez A. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients. *Am J Hosp Palliat Care.* 2010;27(2):134-8.
55. Carrillo A, Ferrer M, Gonzalez-Diaz G, Lopez-Martinez A, Llamas N, Alcazar M, Capilla L, Torres A. Noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure caused by obesity hypoventilation syndrome and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(12):1279-85.
56. Flandreau G, Bourdin G, Leray V, Bayle F, Wallet F, Delannoy B, Durante G, Vincent B, Barbier J, Burle JF, Passant S, Richard JC, Guérin C. Management and long-term outcome of patients with chronic neuromuscular disease admitted to the intensive care unit for acute respiratory failure: a single-center retrospective study. *Respir Care.* 2011;56(7):953-60.
57. Rabinstein A, Wijdicks EF. BiPAP in acute respiratory failure due to myasthenic crisis may prevent intubation. *Neurology.* 2002;59(10):1647-9.
58. Scala R. Noninvasive ventilation in severe acute asthma? Still far from the truth. *Respir Care.* 2010;55(5):630-7.
59. Carrillo A, Gonzalez-Diaz G, Ferrer M, Martinez-Quintana ME, Lopez-Martinez A, Llamas N, Alcazar M, Torres A. Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2012;38(3):458-66.
60. Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet.* 2009;374(9685):250-9.
61. Laghi F, Tobin MJ. Disorders of the respiratory muscles. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(1):10-48.

INTRODUCCIÓN

62. Leger P, Bedicam JM, Cornette A, Reybet-Degat O, Langevin B, Polu JM, Jeannin L, Robert D. Nasal intermittent positive pressure ventilation. Long-term follow-up in patients with severe chronic respiratory insufficiency. *Chest*. 1994;105(1):100-5.
63. Clinical Indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation-- a consensus conference report. *Chest*. 1999;116(2):521-34.
64. Díaz O, Bégin P, Andresen M, Prieto ME, Castillo C, Jorquera J, Lisboa C. Physiological and clinical effects of diurnal noninvasive ventilation in hypercapnic COPD. *Eur Respir J*. 2005;26(6):1016-23.
65. Meecham Jones DJ, Paul EA, Jones PW, Wedzicha JA. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(2):538-44.
66. Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, Drabik A, Geiseler J, Hartl S, Karg O, Laier-Groeneveld G, Nava S, Schönhofer B, Schucher B, Wegscheider K, Criée CP, Welte T. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2(9):698-705.
67. Krachman SL, Quaranta AJ, Berger TJ, Criner GJ. Effects of noninvasive positive pressure ventilation on gas exchange and sleep in COPD patients. *Chest*. 1997;112(3):623-8.
68. Windisch W, Storre JH, Köhnlein T. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for COPD. *Expert Rev Respir Med*. 2015;9(3):295-308.
69. Chatwin M, Nickol AH, Morell MJ, Polkey MI, Simonds AK. Randomised trial of inpatient versus outpatient initiation of home mechanical in patients with nocturnal hypoventilation. *Respir Med*. 2008;102(11):1528-35.

70. Luján M, Moreno A, Veigas C, Montón C, Pomares X, Domingo C. Non-invasive home mechanical ventilation: effectiveness and efficiency of an outpatient initiation protocol compared with the standard in-hospital model. *Respir Med.* 2007;101(6):1177-82.
71. Doménech-Clar R, Nauffal-Manssur D, Compte-Torrero L, Rosales-Almazán MD, Martínez-Pérez E, Soriano-Melchor E. Adaptation and follow-up to noninvasive home mechanical ventilation: ambulatory versus hospital. *Respir Med.* 2008;102(11):1521-7.
72. Piper AJ, Sullivan CE. Effects of long-term nocturnal nasal ventilation on spontaneous breathing during sleep in neuromuscular and chest wall disorders. *Eur Respir J.* 1996;9(7):1515-22.
73. Claman DM, Piper A, Sanders MH, Stiller RA, Votteri BA. Nocturnal noninvasive positive pressure ventilatory assistance. *Chest.* 1996;110(6):1581-8.
74. Morell F. En: *Guía Pneumológica. Pautas, exploraciones complementarias y datos en medicina respiratoria.* 9ª edición. Editorial: Ergon. Barcelona 2012.
75. Cuvelier A, Grigoriu B, Molano LC, Muir JF. Limitations of transcutaneous carbon dioxide measurements for assessing long-term mechanical ventilation. *Chest.* 2005;127(5):1744-8.
76. Fu ES, Downs JB, Schweiger JW, Miguel RV, Smith RA. Supplemental oxygen impairs detection of hypoventilation by pulse oximetry. *Chest.* 2004;126(5):1552-8.
77. Huttmann SE, Storre JH, Windisch W. Home mechanical ventilation: Invasive and noninvasive ventilation therapy for chronic respiratory failure. *Anaesthesist.* 2015;64(6):479-88.

INTRODUCCIÓN

78. Díaz-Lobato S, Mayoraes-Alises S. Reflexiones para la organización y desarrollo de una unidad de ventilación mecánica no invasiva y domiciliaria. Arch Bronconeumol. 2005;41(10):579-83.
79. Muñoz X, Crespo A, Martí S, Torres F, Ferrer J, Morell F. Comparative study of two different modes of noninvasive home mechanical ventilation in chronic respiratory failure. Respir Med. 2006;100(4):673-81.
80. Chailleux E, Fauroux B, Binet F, Dautzenberg B, Polu JM. Predictors of survival in patients receiving domiciliary oxygen therapy or mechanical ventilation. A 10-year analysis of ANTADIR Observatory. Chest. 1996; 109(3):741-9.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

Las enfermedades de caja torácica y neuromusculares son trastornos que representan una importante causa de insuficiencia respiratoria crónica hipercápnica. La VMNID se considera el tratamiento de elección en estos pacientes cuando la insuficiencia respiratoria está establecida.

El proceso de adaptación a la VMNID puede realizarse con el paciente ingresado o bien de forma ambulatoria. El hecho de que no existan estudios que demuestren la superioridad de una localización con respecto a otra, condiciona que la elección del lugar de adaptación se base en las preferencias de cada equipo instalador.

Hipótesis 1: La adaptación ambulatoria a la VMNID en pacientes con insuficiencia respiratoria hipercápnica secundaria a patologías neuromusculares o a alteraciones de la caja torácica es igual de efectiva que la adaptación con el paciente hospitalizado, resultando económicamente favorable.

El seguimiento de la VMNID es un factor poco estudiado y de gran interés, ya que valora la eficacia de la VMNID en estos pacientes. El análisis del seguimiento permitiría conocer la supervivencia y los factores que condicionan el pronóstico de los pacientes que son tratados con VMNID.

Hipótesis 2: Es posible predecir la mortalidad en los enfermos con insuficiencia respiratoria crónica secundaria a alteraciones de caja torácica tratados con VMNID, mediante variables clínicas, de función respiratoria y de adaptación a la ventilación.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

OBJETIVOS

Objetivos en relación a la hipótesis 1:

Objetivo principal:

Identificar si la adaptación ambulatoria a la VMNID en pacientes con insuficiencia respiratoria hipercápnica secundaria a patologías neuromusculares o a alteraciones de la caja torácica es al menos igual de eficaz que la adaptación con el paciente hospitalizado.

Objetivos secundarios:

Calcular los costes que representa la adaptación de VMNID de forma ambulatoria comparado con los que representa realizarla con el paciente hospitalizado.

Comparar la repercusión sobre la calidad de vida de ambas alternativas.

Objetivos en relación a la hipótesis 2:

Objetivo principal

Cuantificar la mortalidad de los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica secundaria a alteración de la caja torácica que inician VMNID, así como definir las variables predictivas de mortalidad en estos pacientes.

PUBLICACIONES (1)

Ambulatory adaptation to noninvasive ventilation in restrictive pulmonary disease: A randomized trial with cost assessment.

Mercedes Pallero, Carme Puy, Rosa Güell, Caridad Pontes, Sergi Martí, Ferran Torres, Antonio Antón, Xavier Muñoz.

Respiratory Medicine (2014) 108, 1014-1022



Ambulatory adaptation to noninvasive ventilation in restrictive pulmonary disease: A randomized trial with cost assessment

Mercedes Pallero ^{a,b,c,1}, Carme Puy ^d, Rosa Güell ^d,
Caridad Pontes ^e, Sergi Martí ^{a,b,c,*}, Ferran Torres ^e,
Antonio Antón ^d, Xavier Muñoz ^{a,b,c,f}

^a Respiratory Medicine Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

^b CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

^c Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain

^d Respiratory Medicine Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

^e Biostatistics and Data Management Platform, IDIBAPS, Hospital Clínic, Biostatistics Unit, School of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain

^f Department de Biologia Celular, Fisiologia, Immunologia, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain

Received 22 November 2013; accepted 20 April 2014

Available online 2 May 2014

KEYWORDS

Ambulatory adaptation;
Noninvasive ventilation;
Neuromuscular disease;
Chest wall disease

Summary

Background: Home mechanical ventilation is usually initiated in hospital. However, cost-effectiveness of inpatient set up has never been compared to outpatient adaptation in a randomized design. A Prospective, multicenter, non-inferiority trial was conducted comparing the effectiveness of adaptation to noninvasive mechanical ventilation (NIMV) performed in the ambulatory or hospital setting in patients with chronic respiratory failure secondary to restrictive thoracic disease, obesity-hypoventilation syndrome or neuromuscular disease.

Methods: The study included 53 candidates for NIMV, randomized to ambulatory adaptation (AA) ($n = 27$) or hospital adaptation (HA) ($n = 26$). The patients' characteristics were recorded before establishing ventilation and at 1 and 6 months after. The main outcome variable was PaCO₂ decrease at 6 months following initiation of NIMV. The direct costs of the two interventions were compared.

Results: Before starting NIMV, PaCO₂ was 50.4 ± 6.8 mmHg in the AA group and 50.3 ± 5.7 mmHg in the HA group. At 6 months of NIMV use, a significant improvement in PaCO₂

* Corresponding author. Respiratory Medicine Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain. Tel.: +34 93 2746157; fax: +34 93 2746083.

E-mail addresses: pneumo@vhebron.net, smarti@vhebron.net (S. Martí).

¹ This study is a part of the doctoral thesis of Mercedes Pallero. This work was supported by a grant from Catalan Foundation of Pneumology (FUCAP) 2003-2004.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2014.04.016>

0954-6111/© 2014 Elsevier Ltd. All rights reserved.

relative to baseline was found in both groups: mean (95% CI) PaCO₂ decrease was 4.9 (2.3; 7.4) mmHg in AA and 3.3 (1.4; 5.1) mmHg in HA. The direct calculated cost was 1500 euros per patient in AA and 2692 euros per patient in HA.

Conclusions: Adaptation to NIMV in the ambulatory setting is not inferior to hospital adaptation in terms of therapeutic equivalence in stable patients with chronic respiratory failure secondary to restrictive thoracic disease, obesity-hypoventilation syndrome or neuromuscular disease. Outpatient adaptation may represent a cost saving for the healthcare system.

Clinical Trial: Identifier number NCT00698958 at www.clinicaltrials.gov.

© 2014 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Restrictive thoracic disease, obesity-hypoventilation syndrome and neuromuscular disease are important causes of chronic hypercapnic respiratory failure [1]. Although there are no long-term randomized controlled studies investigating noninvasive home mechanical ventilation (NIMV) in patients with these conditions, it is considered the treatment of choice in cases of established hypercapnic respiratory failure [2]. NIMV improves the patient's blood gas status, health-related quality of life (HRQL), and physical activity, and results in increased survival as compared to historical cohorts [3–8].

The process by which a patient initiates and adapts to NIMV is complex and involves a series of decisions that can determine the success of this therapy. Some of the most important choices are the type and the characteristics of the ventilator, and the setting where adaptation will be carried out. Regarding this latter factor, it is well recognized that patients with acute disease should undergo adaptation during hospital admission [9], but other options have been proposed for patients initiating ventilation in a stable phase of disease.

Patients are often hospitalized when NIMV is started [10] to enable better monitoring of the adaptation process. However, hospitalization is expensive, there may be waiting lists, and it has not been conclusively demonstrated that this policy leads to better compliance with the prescription [11,12]. Thus, some authors prefer to carry out NIMV adaptation in the sleep laboratory [13,14], whereas others advocate ambulatory adaptation in an outpatient clinic or the patient's home [11,12,15].

Because few studies have evaluated the superiority of one setting over another for adapting to NIMV, the choice has been based on the preferences or possibilities of each team of health professionals. The aim of the present study is to evaluate whether the effectiveness of adaptation to NIMV on an ambulatory basis is comparable to hospital adaptation in patients with chronic respiratory failure secondary restrictive thoracic disease, obesity-hypoventilation syndrome or neuromuscular disease and to analyze the associated cost of these two approaches.

Patients and methods

Study design

This is a prospective clinical trial (identifier NCT00698958 at www.clinicaltrials.gov) with randomized assignment of

patients to two parallel groups. The study evaluated non-inferiority in terms of effectiveness and associated cost of ambulatory or hospital-based NIMV adaptation in patients with chronic respiratory failure secondary to restrictive thoracic disease, obesity-hypoventilation syndrome or neuromuscular disease in two teaching hospitals in Barcelona (Spain). The study protocol (03-0222) was approved by the Ethics Committees for Clinical Research of the participating centers and by the Spanish Agency for Medicines and Healthcare Products.

Patients

In the period of 2004–2008, all patients 18–80 years of age with chronic respiratory failure secondary to restrictive thoracic disease, obesity-hypoventilation syndrome or slowly progressive neuromuscular disease and having an indication for NIMV were informed of the study. All those who gave consent to participate were included and randomly assigned to one of two parallel groups: ambulatory adaptation (AA) or hospital adaptation (HA).

The indication for NIMV was based on consensus conference criteria [16] and Spanish guidelines [17]. Briefly, the criteria included clinical symptoms (dyspnea, fatigue, orthopnea, and morning headache) and one of the following: 1) chronic hypercapnia (PaCO₂ > 45 mmHg) in a stable patient, or 2) nocturnal oxygen saturation <90% (CT90) during at least 30% of the night. Patients in whom NIMV was contraindicated [17], those with acute disease, and those requiring invasive airway access through a tracheostomy were excluded. Patients who were residing more than 50 km from the participating hospitals were also excluded.

Sample size calculation: with 26 evaluable patients per group, the study had an 80% power to test the non-inferiority of ambulatory adaptation against hospital adaptation for the main effectiveness variable, post-adaptation PaCO₂ decrease at 6 months.

Outcome variables

The main outcome variable was reduction in PaCO₂ at 6 months following the start of NIMV with respect to PaCO₂ baseline value before starting NIMV. The secondary variables considered were pharmacoeconomic assessment and health-related quality of life.

Study protocol

Initial assessment

Before starting NIMV, all patients underwent pulmonary function testing [18–20], blood gas determination [21] nocturnal pulse oximetry with the patient breathing room air (Pulsox-3i, Minolta), and the 6-min walk test (6MWT) [22]. Health-related quality of life (HRQL) was evaluated using the Spanish version of the SF-36 [23,24], a generic instrument that includes 26 questions distributed in 8 areas or domains: physical function, role limitations due to physical problems, vitality, bodily pain, general health perception, social functioning, role limitations due to emotional problems, and general mental health. The total score on the SF-36 ranges from 0 to 100, with higher scores indicating better HRQL.

Initiation of noninvasive ventilation

Patients undergoing HA were admitted to a respiratory ward and patients undergoing AA were referred to a Day Hospital facility. The method of initiation was the same in both groups [17] and was conducted by assistant pneumologists and respiratory nurses with broad experience in ventilation. Daily ventilation sessions of at least 2 or 3 h were performed in order to increase tolerance of NIMV and to train patients or their carers in the basic handling of the ventilator. Initially, adaptation to a volume-cycled ventilator (Breas PV501, Breas Medical, Compiègne, France) was attempted. In patients unable to adapt to this option, a pressure-cycled system (BiPAP, Respironics, Inc, Monroeville, PA) was tried. The ventilator parameters were set, and the efficacy of the ventilation was evaluated taking into account the patient's tolerance, oxygen saturation, arterial blood gases while awake at 1 h after starting ventilation, and nocturnal pulse oximetry. The primary goal of NIMV adaptation in these patients was to normalize daytime PaCO_2 while awake and using the ventilator. In the AA group, pulse oximetry was carried out at home. All patients were counseled in its progressive use, at least during the entire night, regardless of the assigned group.

Treatment was considered effective when, after 1 month, PaCO_2 value with the patient breathing room air normalized or decreased by at least 5 mmHg and the patient was able to use mechanical ventilation at least 4 h per night. The possibility of hospital adaptation was considered in cases of adaptation failure in patients assigned to AA.

Follow-up

All patients were given an emergency telephone number to contact for medical problems and another number for mechanical problems with the ventilator (property of the Catalan Health System).

Once patients had adapted to NIMV, they were visited at home 15 days later by a respiratory nurse, and were seen at 1, 3 and 6 months in the hospital by assistant pneumologists; unscheduled visits could also be solicited. A clinical interview was performed at all visits to record NIMV-related adverse effects, the number of hospitalizations required, objective daily compliance assessed through the counter installed on the system, and the clinical benefits obtained. In addition, forced spirometry and room-air arterial blood

gases testing were performed at the 1- and 6-month visits, and the lung volume, inspiratory and expiratory pressures, 6MWT, and HRQL were again evaluated at the 6-month visit.

Pharmacoeconomic assessment

The perspective of the pharmacoeconomic assessment was that of the National Health Service; thus, indirect costs were not considered. Cost information was collected from each of the adaptation groups: number of hospitalization days in the hospital-based approach and use of health resources (outpatient medical visits and visits to the patient's home by health workers). In addition, data were compiled on the use of health resources over the 6 months following adaptation (admissions for respiratory complications, emergency room visits, unscheduled outpatient visits, and additional testing). The direct cost of NIMV adaptation, including the 6-month cost of health resource use, was calculated for each adaptation approach, using third party billing data from 2008, provided by the hospital financial management. The cost of the ventilator systems used was not included in the model.

Statistical analysis

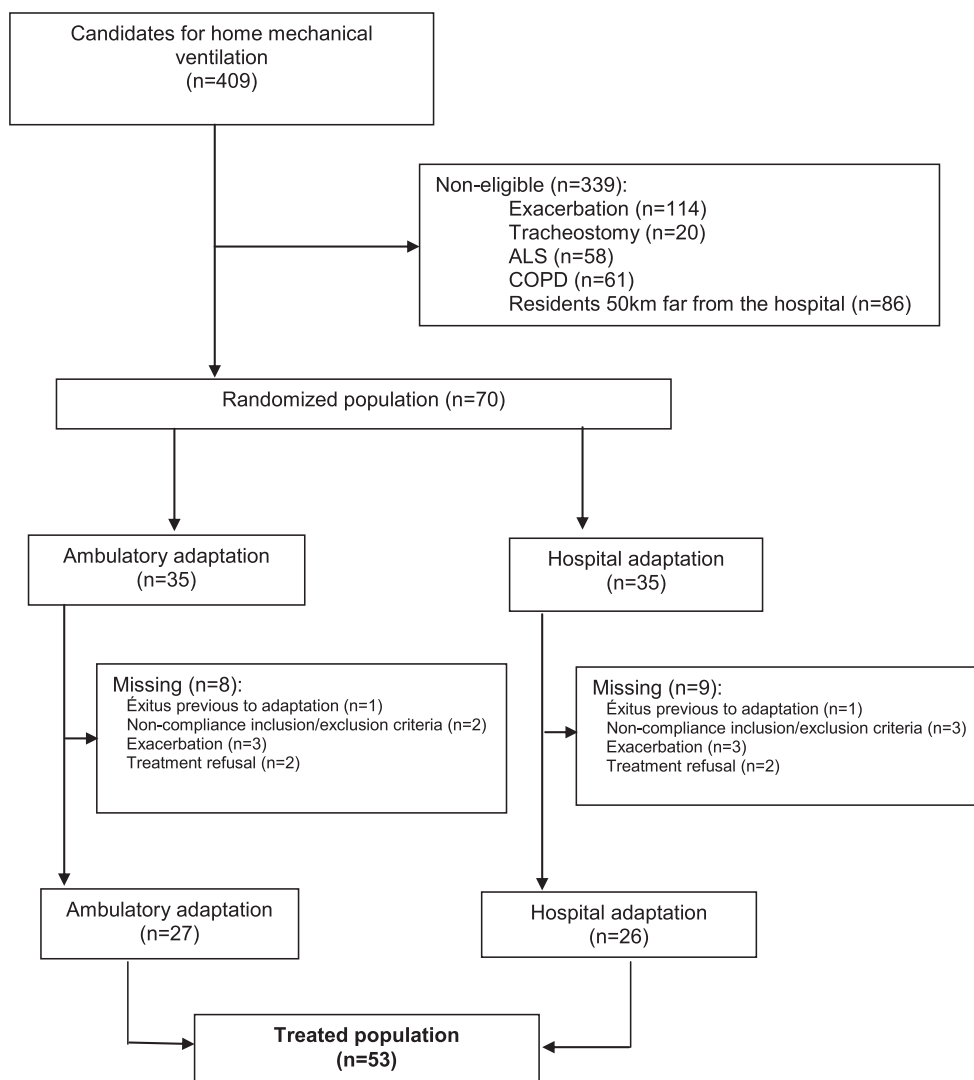
Descriptive data are expressed as frequencies and percentages for qualitative and ordinal variables, and as the mean and standard deviation (SD) for quantitative variables.

An ANCOVA model including the baseline PaCO_2 value as covariate was used to assess non-inferiority. Least square means and 95% CI are estimated from that model. Once non-inferiority was proven, a cost-minimization approach was applied, assuming equivalence of the two approaches in terms of PaCO_2 improvement. A decision tree analysis model was built, based on the efficacy results of the two strategies and their clinical and economic consequences. The rest of continuous variables were compared either using an ANCOVA model to test the baseline-adjusted changes from baseline for between-group comparisons and standard ANOVA for within-group comparisons, or *t*-test for non-randomized baseline comparisons. The Fisher exact-test was used for categorical variables.

Results

Seventy patients met the selection criteria for the study and each patient was randomized to one of the two adaptation groups. Ultimately, ventilation treatment was not initiated in 17 patients, which left a final population of 53 study patients (Fig. 1). The characteristics of the 70 patients randomized for the study (treated and untreated) are shown in Table 1.

Among the 53 treated patients, 27 underwent AA and 26 HA. The mean (standard deviation [SD]) time interval between randomization and the start of adaptation was 68.94 (67.10) days for the hospital group and 26.76 (27.18) days for the ambulatory group ($p = 0.0054$). The characteristics of the patients in each adaptation group before starting



ALS, Amyotrophic lateral sclerosis; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Figure 1 Flow chart of the study population.

mechanical ventilation are shown in Table 2. The ventilation mode, ventilator parameters, and the patients' blood gas and nocturnal pulse oximetry results following adequate adaptation are summarized in Table 3. Volume-cycled ventilation had to be changed to pressure ventilation in 3 patients (2 AA, 1 HA). The mean (SD) length of stay for hospital adaptation was 6.25 (2.18) days, and the mean duration of outpatient attention for ambulatory adaptation was 2.71 (0.99) sessions. None of the AA patients ultimately required hospital admission for adaptation to the ventilator.

All patients in both groups completed the study. A decrease in $PaCO_2$ relative to baseline values was documented at 1 month and 6 months of NIMV initiation in both groups. At 1 month, mean (SD) $PaCO_2$ was 47.56 (5.29) mmHg in the AA group, with a 2.9 mmHg reduction (95% CI 1.0–4.8), and 47.46 (5.49) mmHg in the HA group, with a 2.8 mmHg reduction (95% CI 0.9–4.6). The $PaCO_2$ decrease

at 1 month was not significantly different between the two adaptation groups ($p = 0.9176$). At 6 months following the start of NIMV, there was a reduction in $PaCO_2$ with respect to baseline in both groups: 4.9 (95% CI 2.3–7.4) mmHg in AA patients and 3.3 (95% CI 1.4–5.1) mmHg in HA patients. The difference between the two groups was 1.6 (95% CI 4.6 to –1.5) mmHg in favor of ambulatory adaptation. Significant changes in both groups (AA, HA) with respect to baseline were found for PaO_2 and $PaCO_2$, but not for the other variables studied (Table 4).

In 34 patients (17 AA and 17 HA, patients from one of the two centers) we were able to analyze quality of life, at baseline and at 6 months of NIMV initiation, which showed no deterioration in any domain and a significant improvement in the physical function dimension in both adaptation groups (Table 5). There were no significant differences in the magnitude of change from baseline in any dimension according to adaptation group.

Table 1 Baseline characteristics of the group of randomized patients, divided according to whether they ultimately underwent treatment or not.

	Untreated (n = 17)	Treated (n = 53)	p
Age, years	62.6 ± 16.7	65.0 ± 13.0	0.539
Sex			
Males	10 (58.8%)	19 (35.9%)	0.156
Smoker			
Current	0 (0%)	3 (5.8%)	0.586
Past	6 (35.3%)	16 (31.4%)	
Never	11 (64.7%)	34 (62.8%)	
Disease			
Restrictive thoracic disease	13 (76.6%)	29 (54.7%)	0.280 ^a
Kyphoscoliosis	5 (38.5%)	16 (55.2%)	
Tuberculosis sequelae	5 (38.5%)	11 (37.9%)	
Pleural thickening	3 (23%)	2 (6.9%)	
OHS	2 (11.7%)	9 (17.0%)	
Neuromuscular	2 (11.7%)	15 (28.3%)	
Pulmonary function test			
FVC, % predicted	39.8 (8.6)	44.1 (15.7)	0.157
FEV ₁ , % predicted	37.1 (12.6)	43.8 (16.5)	0.132
FEV ₁ /FVC, %	71.9 (19.3)	62.1 (22.4)	0.113
TLC, % predicted	60.1 (19.2)	66.4 (21.2)	0.276
RV, % predicted	107.4 (74.7)	85.2 (35.6)	0.252
RV/TLC, %	70.6 (47.9)	55.9 (23.7)	0.237
MIP, cmH ₂ O	47.2 (8.7)	35.3 (16.7)	0.0003
MEP, cmH ₂ O	85.8 (12.9)	67.5 (38.0)	0.004
Arterial blood gas			
pH	7.42 (0.06)	7.41 (0.03)	0.517
PaCO _{2 (RA)} , mmHg	51.3 (6.5)	50.4 (6.2)	0.625
PaO _{2 (RA)} , mmHg	65.7 (14.0)	63.9 (11.3)	0.598
NPO			
Saturation mean (%)	87.8 (9.25)	85.9 (8.2)	0.435
CT90 (%)	20.2 (16.9)	53.9 (34.4)	<0.0001
6-min walk test, m	238.3 (57.5)	299 (83.7)	0.007

Values are presented as the number (%) or mean (standard deviation).

^a Comparison between restrictive thoracic disease (taken together); OHS, obesity-hypoventilation syndrome and neuromuscular diseases; FEV₁, forced expiratory volume in one second; FVC, forced vital capacity; RV, residual volume; TLC, total lung capacity; MIP, maximum inspiratory pressure; MEP, maximum expiratory pressure; PaCO_{2(RA)}, arterial carbon dioxide tension (room air); PaO_{2 (RA)}, arterial oxygen tension (room air); NPO, Nocturnal pulse oximetry; CT90 (%), percentage of time with oxygen saturation below 90%.

At 6 months after starting ventilation, no differences in objective compliance were found between the groups. Mean compliance was 6.90 (2.56) hours per day in AA patients and 7.21 (2.52) hours per day in patients receiving HA ($p = 0.3796$). During follow-up, 40 unscheduled visits were required in 35 patients (17 AA, 18 HA). Three patients experienced exacerbation of their respiratory condition. One (AA) was attended in the emergency room, whereas the other two (HA) needed hospital admission, one in a conventional ward and the other in the intensive care unit. Adverse effects were similar in the two groups. Oral leaks

Table 2 Baseline patient characteristics according to the adaptation setting.

	Ambulatory adaptation (n = 27)	Hospital adaptation (n = 26)
Age, years	64.6 ± 13.1	65.5 ± 13.2
Sex		
Males	8 (29.6%)	11 (42.3%)
Smoker		
Current	1 (3.7%)	2 (7.7%)
Past	8 (29.6%)	8 (30.8%)
Never	18 (66.7%)	16 (61.5%)
Disease		
Restrictive thoracic disease	15 (55.6%)	14 (53.8%)
Kyphoscoliosis	8 (53.4%)	8 (57.2%)
Tuberculosis sequelae	5 (33.3%)	6 (42.8%)
Pleural thickening	2 (13.3%)	0 (0%)
OHS	5 (18.5%)	4 (15.4%)
Neuromuscular	7 (25.9%)	8 (30.8%)
Pulmonary function test		
FVC, % predicted	41.9 (15.3)	46.5 (16.2)
FEV ₁ , % predicted	43.5 (16.0)	44.0 (17.3)
FEV ₁ /FVC, %	61.3 (25.0)	63.0 (19.8)
TLC, % predicted	62.7 (18.7)	70.5 (23.3)
RV, % predicted	77.0 (28.5)	94.2 (40.7)
RV/TLC, %	56.4 (24.4)	55.4 (23.4)
MIP, cmH ₂ O	33.7 (18.7)	36.8 (14.8)
MEP, cmH ₂ O	73.2 (49.5)	61.7 (21.0)
Arterial blood gas		
pH	7.4 (0.0)	7.4 (0.0)
PaCO _{2 (RA)} mmHg	50.4 (6.8)	50.3 (5.7)
PaO _{2 (RA)} mmHg	64.4 (12.6)	63.4 (10.1)
NPO		
Saturation mean (%)	87.5 (7.3)	84.1 (8.9)
CT90 (%)	47.9 (35.7)	60.40 (32.3)
6-min walk test, m	288.5 (78.6)	309.50 (89.3)

Values are presented as number (%) or mean (standard deviation).

OHS, obesity-hypoventilation syndrome; FEV₁, forced expiratory volume in one second; FVC, forced vital capacity; RV, residual volume; TLC, total lung capacity; MIP, maximum inspiratory pressure; MEP, maximum expiratory pressure; PaCO_{2(RA)}, arterial carbon dioxide tension (room air); PaO_{2 (RA)}, arterial oxygen tension (room air); NPO, nocturnal pulse oximetry; CT90 (%), percentage of time with oxygen saturation below 90%.

occurred in 11 patients (8 AA, 3 HA), nasal bridge erosion in 7 (5 AA, 2 HA), abdominal distension in 4 (2 AA, 2 HA), claustrophobia in 3 (2 AA, 1 HA), and rhinitis in 1(HA). All side effects were treated, and in order to overcome oral leaks, a chin strap was prescribed.

Since the two adaptation strategies yielded a therapeutically equivalent outcome and non-inferiority was established, we proceeded to apply the cost-minimization approach to estimate the mean direct cost per patient of each approach. The calculations resulted in a cost of 1500 euros in patients undergoing AA and 2692 euros in those receiving HA (Table 6). The difference was mainly related to the cost of the initiation phase (AA 541 euros, and HA

Table 3 Characteristics of noninvasive home mechanical ventilation according to adaptation setting.

	Total (n = 53)	Ambulatory (n = 27)	Hospital (n = 26)	p
Nasal mask				
Custom-made	9 (17.0%)	2 (7.4%)	7 (26.9%)	0.059
Commercial	44 (83.0%)	25 (92.6%)	19 (73.1%)	
Type of ventilator				
Volume	50	25	25	0.880
Pressure	3	2	1	NA
Tidal volume, mL ^a	793.2 ± 248.9	773.7 ± 179.0	808.0 ± 293.9	0.635
Respiratory rate, cycles/min	17.16 ± 2.79	16.63 ± 2.59	17.56 ± 2.92	0.279
Inspiratory/expiratory ratio				
1/1	19 (41.3%)	9 (45%)	10 (38.4%)	0.601
1/1.2	12 (26.1%)	5 (25%)	7 (26.9%)	
1/1.5	11 (23.9%)	5 (25%)	6 (23.2%)	
1/2	4 (8.7%)	1 (5%)	3 (11.5%)	
Inspiratory pressure ^b , cmH ₂ O	18.00 (0.00)	18.00 (0.00)	18.00 (0.00)	NA
Expiratory pressure ^b , cmH ₂ O	6.67 (1.16)	7.00 (1.41)	6.00 (0.00)	NA
O ₂ during ventilation	3	1	2	NA
ABG efficacy ^c				
PH	7.47 (0.05)	7.47 (0.05)	7.47 (0.06)	0.587
PaCO ₂ , mmHg	43.0 (8.4)	41.7 (7.8)	44.6 (9.0)	0.243
PaO ₂ , mmHg	75.9 (11.8)	76.3 (10.2)	75.6 (13.7)	0.846
NPO ^d				
Saturation (%)	92.2 (3.05)	92.1 (3.03)	92.4 (3.13)	0.688
CT90 (%)	19.1 (23.8)	20.8 (24.6)	17.4 (23.3)	0.615

Descriptive values indicate either n or n (%) or mean (standard deviation).

NA, not applicable; ABG, arterial blood gas; NPO, nocturnal pulse oximetry; CT90 (%), percentage of time with oxygen saturation below 90%; PaCO₂, arterial carbon dioxide tension; PaO₂, arterial oxygen tension.

^a Parameter can only be set in volume ventilators (n = 50).

^b Parameter can only be set in pressure ventilators (n = 3).

^c Blood gas measurement performed in ventilator-adapted patient at 30 min after initiating first session.

^d Nocturnal pulse oximetry performed with patients connected to noninvasive ventilation.

1886 euros); the follow-up period showed a much smaller difference (AA 960 euros, and HA 806 euros).

Discussion

The results of this study show that starting NIMV in stable patients with chronic respiratory failure secondary to

restrictive thoracic disease, obesity-hypoventilation syndrome or neuromuscular disease in the outpatient setting is not inferior in terms of therapeutic effectiveness and less costly than in-hospital adaptation. To our knowledge, this is the first clinical trial evaluating therapeutic effectiveness and cost related to outpatient versus in-hospital NIMV adaptation. The large sample size of this study and the

Table 4 Respiratory test results at 6 months of follow-up and absolute changes from baseline.

	Ambulatory adaptation (n = 27)			Hospital adaptation (n = 26)			Differences between groups	
	Descriptive values	Absolute changes from baseline		Descriptive values	Absolute changes from baseline		p	Mean [95% CI]
	Mean (SD)	p	Mean [95% CI]	Mean (SD)	p	Mean [95% CI]		
FVC, % predicted	45.7 (16.01)	0.127	2.9 [6.7; -0.9]	46.5 (15.6)	0.822	0.3 [2.9; -2.3]	0.229	2.6 [-1.7; 7.0]
FEV ₁ , % predicted	47.5 (16.7)	0.225	2.7 [7.2; -1.8]	45.1 (16.2)	0.543	0.8 [3.2; -1.8]	0.422	1.9 [-2.9; 6.8]
FEV ₁ /FVC	62.1 (24.2)	0.992	0.0 [-2.8; 2.8]	65.1 (19.0)	0.924	0.2 [3.4; -3.2]	0.938	0.2 [4.4; -4.41]
MIP, cmH ₂ O	33.7 (25.6)	0.922	0.6 [-13.3; 14.6]	43.3 (21.8)	0.207	6.8 [-4.2; 17.8]	0.454	-6.2 [-22.8; 10.5]
MEP, cmH ₂ O	70.8 (52.4)	0.659	4.3 [-16.6; 25.3]	74.0 (31.0)	0.147	12.9 [-5.1; 30.8]	0.509	-8.5 [-34.70; 17.6]
PaO _{2 (RA)} mmHg	69.3 (9.7)	0.004	5.6 [9.3; 2.0]	69.0 (9.5)	0.017	4.9 [0.9; 8.9]	0.781	0.7 [-4.5; 6.0]
PaCO _{2 (RA)} mmHg	45.2 (4.6)	0.0008	-4.9 [-2.3; -7.4]	46.2 (5.2)	0.001	-3.3 [-1.4; -5.1]	0.304	-1.6 [-4.6; 1.5]
6MWT, m	305.5 (86.9)	0.219	16.5 [-11.0; 43.9]	322.3 (74.1)	0.504	9.7 [-20.2; 39.5]	0.732	6.8 [-33.2; 46.8]

Descriptive values indicate n or n (%) or mean (standard deviation). SD, standard deviation; FVC, forced vital capacity; FEV₁, forced expiratory volume in one second; MIP, maximum inspiratory pressure; MEP, maximum expiratory pressure; PaO_{2 (RA)}, arterial oxygen tension (room air); PaCO_{2 (RA)}, arterial carbon dioxide tension (room air); 6MWT: 6-min walk test.

Table 5 Quality of life: SF-36 results.

Ambulatory adaptation (n = 17)		Hospital adaptation (n = 17)				Differences between groups		
Domain	Pre-NIMV median (range)	6 months post-NIMV median (range)	Intragroup difference p	Domain	Pre-NIMV Median (range)	6 months post-NIMV Median (range)	Intragroup difference p	p
Physical functioning	35 (10–80)	60 (20–100)	0.019	Physical functioning	40 (10–65)	55 (5–100)	0.040	0.818
Role physical	50 (0–100)	87.5 (0–100)	0.156	Role physical	25 (0–100)	50 (0–100)	0.100	0.511
Bodily pain	67 (21–100)	78 (12–100)	0.438	Bodily pain	72 (12–100)	42 (0–100)	0.126	0.089
General health	38.5 (10–87)	45 (20–87)	0.079	General health	40 (10–65)	40 (15–65)	0.454	0.368
Vitality	50 (0–80)	55 (0–85)	0.419	Vitality	40 (15–75)	45 (0–75)	0.497	0.957
Social functioning	75 (13–113)	87.5 (0–113)	0.759	Social functioning	87.5 (50–113)	87.5 (0–113)	0.120	0.204
Role emotion	100 (0–100)	100 (0–100)	0.583	Role emotion	100 (0–100)	100 (0–100)	0.830	0.587
Mental health	62 (24–88)	64 (36–92)	0.948	Mental health	68 (20–88)	68 (20–100)	0.179	0.382

NIMV, noninvasive home mechanical ventilation.

prospective randomized design, support that our results can be considered highly reliable.

Outpatient versus inpatient adaptation to NIMV has been addressed in 2 previous studies: a randomized trial without pharmacoeconomic assessment [11] and an observational study including cost analysis [12]. Chatwin et al. [11] performed a study randomizing the type of adaptation, although only 28 patients were included (14 per adaptation group) and a cost analysis was not performed. Although the results obtained were similar to those of the present study and both have demonstrated an improvement in quality of life in patients undergoing ambulatory adaptation, the two studies have substantial differences. Chatwin et al. included patients at least 12 years of age, none had obesity-hypoventilation syndrome, and NIMV was established at a less advanced phase of the disease. This may be related to the selection criteria used. Whereas Chatwin et al. included patients showing nocturnal transcutaneous carbon dioxide tension greater than 6.5 KPa (48.75 mmHg) for more than 50% of the night, in the present study, the selection criterion was mainly a diurnal PaCO₂ level greater than 45 mmHg.

Our study is the first to apply a prospective, methodologically objective approach to the decision of indicating one or another adaptation strategy for NIMV, based on clinical and arterial blood gases parameters of effectiveness and considering the cost for the healthcare system. Lujan et al. [12] also performed a cost analysis, calculating the savings gained by avoiding hospitalization of patients, and reported that ambulatory adaptation results in a 53% cost saving. In contrast to Lujan's study, in which the cost evaluation was focused solely on the initial adaptation to ventilation, the present study encompasses direct costs in the initial phase as well as those generated during follow-up after NIMV has been implemented. Thus, we found that AA is more efficient than HA, involving a 71% cost reduction in the initial phase and a saving of 44% in the overall adaptation phase, making it a cost-effective strategy for the health system.

Although this study is a randomized clinical trial, it has several potential limitations. One is the lengthy time interval between randomization and the start of treatment, which could explain the high number of randomized patients in whom it was not possible to start ventilation. Although the waiting time was longer in patients undergoing hospital adaptation, the number of patients who were not treated was similar in the two groups. Another limitation is the use of volume ventilators. Volume-cycled ventilation was the modality commonly used in Europe when ventilation therapy was introduced, but now most groups prefer pressure-cycled ventilation [10]. Some studies have suggested that volume-cycled ventilation may be more effective in patients with severe respiratory failure and advanced phases of disease [25,26], but two randomized controlled trials have found no differences between these modalities [27,28]. Another potential limitation of this study is the use of nocturnal pulse oximetry and diurnal arterial blood gases measurement in the set up and monitoring effectiveness of the ventilation. Although it has been recently proposed to use the polysomnography or transcutaneous carbon dioxide for adjusting ventilation [29], these measurements are not

Table 6 Comparison of direct cost between the two adaptation approaches.

	Cost ambulatory adaptation, € (n = 27)	Cost hospital adaptation, € (n = 26)	Difference, €
Initiation			
Days hospitalized		49,023	49,023
Health resource use:			
Physician	12,158		12,158
Nursing	2436		2436
Total	14,594	49,023	34,429
Total per patient	541	1886	1345
Follow-up (6 months)			
Hospitalization:			
Emergency unit		253	253
Hospital wards	5237		5237
Intensive care unit	951		951
Unscheduled visits			
Related to NIMV	4654	6056	1402
Unrelated to No NIMV	2430	2543	113
Scheduled visits	2326	2284	42
Additional tests:			
Pulmonary function test	2238	2091	147
6-min walk test	964	1015	51
Arterial blood gas	7107	6718	389
Total	25,907	20,960	4947
Total per patient	960	806	154
Final direct cost	40,501	69,981	29,480
Cost per patient	1500	2692	1192

Values are expressed in euros (€).

NIMV, noninvasive mechanical ventilation.

always available in centers establishing NIMV [10,30]. Furthermore, the PaCO₂ with the patient breathing room air at 1 month after starting NIMV has proved to be a predictor for mortality in patients ventilated with chest wall disease [31,32]. Lastly, the cost analysis was performed with direct expenditure and only contemplated the cost of labor and resources for adaptation. Indirect costs, such as transportation to the hospital for patients, and work time missed by both patients and their caregivers were not considered. It should be mentioned that the cost difference depended in great part on the duration of hospitalization. The number of hours that ventilation was used during the adaptation period was similar in the two groups, even though HA patients were directly supervised by the health staff. HA and AA adaptation did not seem to have an influence on better compliance with treatment at long term either.

In conclusion, initiation of NIMV in the ambulatory setting for stable and selected patients with restrictive thoracic disease, obesity-hypoventilation syndrome or slowly progressive neuromuscular diseases, is not therapeutically inferior to hospital-based adaptation. In addition, it is a more accessible strategy that reduces the waiting time to establish NIMV treatment, it represents a cost saving for the healthcare system, and it spares the use of resources for the population requiring hospitalization. Therefore, in the light of these findings, it would be advisable to carry out new studies in other healthcare systems to better determine which patients can benefit from this approach to be used in routine clinical practice.

Conflict of interest statement

I declare on behalf of my co-authors and myself that we do not have any financial or other potential conflicts of interest to declare.

References

- [1] Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Ambrosino N, Escarrabill J, Farre R, Fauroux B, et al. Patterns of home mechanical ventilation use in Europe: results from the Eurovent survey. *Eur Respir J* 2005;25:1025–31.
- [2] Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:540–77.
- [3] Bach JR, Alba AS. Management of chronic alveolar hypoventilation by nasal ventilation. *Chest* 1990;97:52–7.
- [4] Carroll N, Branthwaite MA. Control of nocturnal hypoventilation by nasal intermittent positive ventilation. *Thorax* 1988;43:349–53.
- [5] Leger P, Jennequin J, Gerard M, Lassonery S, Robert D. Home positive pressure ventilation via nasal mask for patients with neuromusculoskeletal disorders. *Respir Care* 1989;7:640s–4s.
- [6] Ellis ER, Bye PTB, Bruderer JW, Sullivan CE. Treatment of respiratory failure during sleep in patients with neuromuscular disease. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:148–52.
- [7] Kerby GR, Mayer LS, Pingleton SK. Nocturnal positive pressure ventilation via nasal mask. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:738–40.
- [8] Leger P, Bedicam JM, Cornette A, Reybet-Degat O, Langevin B, Polu JM, et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation. Long-term follow-up in patients with severe chronic respiratory insufficiency. *Chest* 1994;105:100–5.

- [9] Hill NS. In: Hill NS, editor. Management of long-term noninvasive ventilation. New York: Marcel and Dekker; 2001. pp. 253–303.
- [10] Garner DJ, Berlowitz DJ, Douglas J, Harkness N, Howard M, McArdle N, et al. Home mechanical ventilation in Australia and New Zealand. *Eur Respir J* 2013;41:39–45.
- [11] Chatwin M, Nickol AH, Morrell MJ, Polkey MI, Simonds AK. Randomised trial of inpatient versus outpatient initiation of home mechanical ventilation in patients with nocturnal hypoventilation. *Respir Med* 2008;102:1528–35.
- [12] Luján M, Moreno A, Veigas C, Montón C, Pomares X, Domingo C. Non-invasive home mechanical ventilation: effectiveness and efficiency of an outpatient initiation protocol compared with the standard in-hospital model. *Respir Med* 2007;101:1177–82.
- [13] Piper AJ, Sullivan CE. Effects of long-term nocturnal nasal ventilation on spontaneous breathing during sleep in neuromuscular and chest wall disorders. *Eur Respir J* 1996;9:1515–22.
- [14] Claman DM, Piper A, Sanders MH, Stiller RA, Votteri BA. Nocturnal noninvasive positive pressure ventilatory assistance. *Chest* 1996;110:1581–8.
- [15] Doménech-Clar R, Nauffal-Manzur D, Compte-Torrero L, Rosales-Almazán MD, Martínez-Pérez E, Soriano-Melchor E. Adaptation and follow-up to non-invasive home mechanical ventilation: ambulatory versus hospital. *Respir Med* 2008;102:1521–7.
- [16] A consensus conference report. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation. *Chest* 1999;116:521–34.
- [17] Estopá Miró R, Villasante Fernández-Montes C, de Lucas Ramos P, Ponce de León Martínez L, Mosteiro Añón M, Masa Jiménez J, et al. Guidelines for domiciliary mechanical ventilation. Working Group on home Mechanical Ventilation (in Spanish). *Arch Bronconeumol* 2001;37:142–50.
- [18] Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. ATS/ERS task force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319–38.
- [19] Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC, et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function tests, European community for steel and coal. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993;16:5–40.
- [20] Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis* 1969;99:696–702.
- [21] Agustí AGN, Burgos F, Casán P, et al. Normativa de la gasometría arterial. *Arch Bronconeumol* 1998;34:142–53.
- [22] ATS Committee on proficiency standards for clinical pulmonary functional laboratories. ATS statement: guidelines for the six-min walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111–7.
- [23] Alonso J, Prieto L, Antó JM. [The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results]. *Med Clin Barc* 1995;104:771–6.
- [24] McHorney CA, Ware Jr JE, Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care* 1993;31:247–63.
- [25] Bach JR, Martinez D. Duchenne muscular dystrophy: continuous non-invasive ventilatory support prolongs survival. *Respir Care* 2011;56:744–50.
- [26] Schönhofer B, Sonneborn M, Haidl P, Böhrer H, Köhler D. Comparison of two different modes for non-invasive mechanical ventilation in chronic respiratory failure: volume versus pressure controlled device. *Eur Respir J* 1997;10:184–91.
- [27] Tuggey JM, Elliot MV. Randomised crossover study of pressure and volume noninvasive ventilation in chest wall disease deformity. *Thorax* 2005;60:859–64.
- [28] Windisch W, Storre JH, Sorichter S, Virchow Jr JC. Comparison of volume- and pressure-limited NPPV at night: a prospective randomized cross-over trial. *Respir Med* 2005;99:52–9.
- [29] Gonzalez-Bermejo J, Perrin C, Janssens JP, Pepin JL, Mroue G, Léger P, et al. Proposal for a systematic analysis of polygraphy or polysomnography for identifying and scoring abnormal events occurring during non-invasive ventilation. *Thorax* 2012;67:546–52.
- [30] Mandal S, Suh E, Davies M, Smith I, Maher TM, Elliott MW, et al. Provision of home mechanical ventilation and sleep services for England survey. *Thorax* 2013;68:880–1.
- [31] Martí S, Pallero M, Ferrer J, Ríos J, Rodríguez E, Morell F, et al. Predictors of mortality in chest wall disease treated with noninvasive home mechanical ventilation. *Respir Med* 2010;104:1843–9.
- [32] Midgren B. Home mechanical ventilation in chest wall disease should aim at full correction of PaCO₂. *Respir Med* 2010;104:1765–6.

PUBLICACIONES (2)

Predictors of mortality in chest wall disease treated with noninvasive home mechanical ventilation.

Sergi Martí, Mercedes Pallero, Jaume Ferrer, Jose Ríos, Esther Rodríguez, Ferran Morell, Xavier Muñoz.

Respiratory Medicine (2010) 104, 1843-1849



Predictors of mortality in chest wall disease treated with noninvasive home mechanical ventilation

Sergi Martí^{a,b}, Mercedes Pallero^{a,b,c,*}, Jaume Ferrer^{a,b}, Jose Ríos^{d,e}, Esther Rodríguez^{a,b}, Ferran Morell^{a,b,c}, Xavier Muñoz^{a,b,f}

^a Respiratory Medicine Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

^b CIBER Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Spain

^c Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain

^d Laboratory of Biostatistics & Epidemiology, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain

^e Statistics and Methodology Support Unit, IDIBAPS, Hospital Clinic, Barcelona, Spain

^f Departament de Biologia Celular, Fisiologia, Immunologia, Facultat de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain

Received 10 June 2010; accepted 26 August 2010

KEYWORDS

Predictors of mortality;
Chest wall disease;
Noninvasive mechanical ventilation;
Mortality

Summary

Rationale: The long-term evolution of patients with chest wall disease and chronic respiratory failure treated with noninvasive home mechanical ventilation (NIHMV) is poorly known.

Objectives: The aim of this prospective observational study was to analyze the variables associated with mortality in a cohort of chest wall disease patients with chronic respiratory failure undergoing long-term follow-up after starting treatment with NIHMV.

Methods: Chest wall disease patients who began NIHMV between 1996 and 2005 were followed up, with death as the primary outcome. The patients' clinical characteristics, lung function, and arterial blood gases were recorded at the start of treatment. Patients were seen and evaluated 1 month after starting NIHMV. The prognostic value of clinical and functional variables were assessed by Cox regression analyses.

Main results: We included 110 patients, 61 with tuberculosis sequelae and 49 with kyphoscoliosis. By the end of follow-up, 34 patients (28%) had died. The 5-year survival was 69% in those with tuberculosis sequelae and 75% in kyphoscoliosis. PaCO₂ ≥50 mmHg at 1 month of home ventilation and comorbidity (Charlson Index ≥3) were independent predictors of mortality.

Conclusion: Our results suggest that PaCO₂ levels ≥50 mmHg at 1 month after starting noninvasive home mechanical ventilation and the presence of comorbid conditions are risk factors for mortality in patients with chest wall disease. The importance of early detection of suboptimal home ventilation as well as comorbidities is highlighted.

© 2010 Elsevier Ltd. All rights reserved.

* Corresponding author. Servei de Pneumologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain. Tel.: +34 93 2746157; fax: +34 93 2746083.

E-mail address: mpallero@vhebron.net (M. Pallero).

Introduction

Noninvasive home mechanical ventilation (NIHMV) is indicated in chest wall diseases (CWD) developing chronic respiratory failure (CRF).^{1,2} Therefore, in a European epidemiologic survey (Eurovent), CWD accounted for approximately one-third of the indications for home mechanical ventilation.³

After implementation of NIHMV in CWD patients with CRF, improvements in hypoventilation symptoms^{4,5} and arterial blood gases (ABG),^{6–10} and a reduction in hospital admissions due to respiratory complications^{4,9} have been shown. Despite these short-term favorable outcomes, the long-term evolution of NIHMV in these patients is poorly known. Survival in patients with CWD receiving NIHMV has been estimated in 2 series.^{8,10} Leger et al.⁸ found that nearly 80% of patients continue NIHMV at 3 years. In the study by Simmonds et al.,¹⁰ this figure differed slightly depending on the cause of CWD: 94% and 79% of patients with tuberculosis sequelae and kyphoscoliosis, respectively, continued NIHMV at 5 years.

The relationship between clinical and respiratory function variables and mortality in CWD patients undergoing NIHMV remains to be defined. In a 10-year analysis from the ANTADIR Observatory, prognostic factors of mortality were evaluated in patients with tuberculosis sequelae and kyphoscoliosis.¹¹ However, less than 30% of these patients were receiving NIHMV, and the authors did not perform a separate analysis of this subsample. Taking into account all patients, regardless of the therapy received, female sex, younger age, a high body mass index, and higher PaO₂ and PaCO₂ values were all favorable independent prognostic factors.¹¹ Survival of patients with kyphoscoliosis¹² and tuberculosis sequelae¹³ was also evaluated in the 2 Swedish studies mentioned above. In both studies, survival was associated with the therapy applied (NIHMV or LTOT) and this fact likely precluded the finding of associations between other independent variables and mortality. This paucity of evidence highlights the need for further studies focused on CWD patients undergoing NIHMV and followed-up on a long-term basis. Knowledge of prognostic factors for mortality has clinical interest, since it may help to improve the management of these patients.

The aim of the present study was to analyze the variables associated with mortality in a cohort of patients with CWD and CRF undergoing long-term follow-up after starting treatment with NIHMV.

Patients and methods

All adult patients (≥ 18 years) with CWD who started NIHMV in a teaching hospital (Vall d'Hebron Hospital, Barcelona, Spain) were considered for inclusion in this prospective, observational study. Patients were enrolled between January 1996 and December 2005. The indication for NIHMV was based on Spanish and international guidelines,^{1,14} including clinical symptoms (dyspnea, fatigue, orthopnea, or morning headache) and one of the following criteria: 1) stable patients with chronic hypercapnia (PaCO₂ >45 mmHg), 2) patients admitted due to acute hypercapnic respiratory failure requiring noninvasive mechanical ventilation, and 3)

patients with oxygen saturation $<90\%$ during $\geq 30\%$ of the night.

Patients with hypoventilation due to other respiratory diseases (neuromuscular, chronic obstructive pulmonary disease [COPD], and obesity-hypoventilation syndrome) were not included in the study. Having a tracheostomy for airway access and discontinuation of NIHMV due to noncompliance were exclusion criteria. The flow chart for selecting patients is shown in Fig. 1.

The study protocol was approved by the hospital ethics committee and written informed consent was obtained from all patients.

Variable measurements

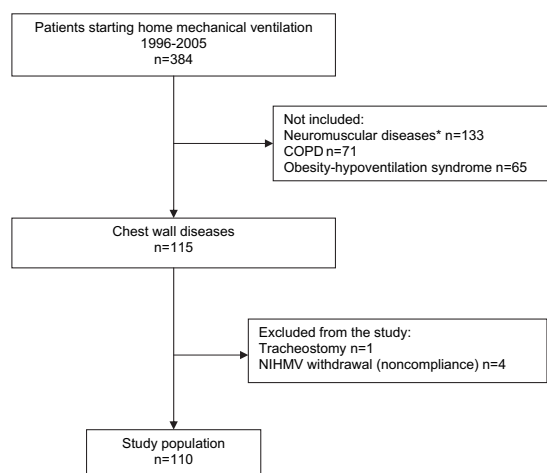
Patients' characteristics were systematically recorded in a computer database. Forced spirometry¹⁵ and static volumes (MasterLab Pro, Jaeger GmbH, Wuerzburg, Germany) were obtained according to the European Respiratory Society guidelines.¹⁶ In stable patients, baseline respiratory function values were defined as the most recent ones obtained prior to initiating NIHMV. In patients who started NIHMV during acute respiratory failure, these values were obtained once the patient had stabilized before hospital discharge.

Samples for ABG testing were taken with the patient breathing room air and processed with a pH and blood gas analyser (IL-1306; Instrumentation Laboratories, Milan, Italy).

Comorbid conditions were recorded using the Charlson Index.¹⁷ A score of 1–6 was assigned to each disease, depending on its associated risk of death. In this study, all patients had a minimal score of 1, since CWD was considered a chronic pulmonary disease.

Mechanical ventilation

NIHMV was initiated in the respiratory ward. Custom-made⁸ or commercial nasal masks were used. The choice of



*Includes 11 patients with post-polio kyphoscoliosis.

COPD = chronic obstructive pulmonary disease; NIHMV = noninvasive home mechanical ventilation

Figure 1 Flow chart of patient enrollment.

ventilator type was based on the criteria of the attending physician.¹⁸ The ventilator parameters were set, and the efficacy of ventilation was evaluated taking into account the patient's tolerance, oxygen saturation, ABG while awake at 1 h after starting ventilation, and nocturnal pulse oximetry values.¹⁴ Patients were instructed in the management of the ventilator and counseled in its progressive use, at least during the entire night.

Follow-up

All patients were seen in the hospital outpatient clinic 1 month after starting NIHMV, and at intervals of 3–6 months thereafter. At the 1-month visit, room-air ABG were measured. Compliance with the prescription was reported by the patient. A commercial supplier was in charge of providing technical support at the patients' home.

Patients remained in the study from the start of NIHMV up to closure of follow-up, in December 2007. Closure was earlier in patients who moved out of the study district. These patients were censored, but the information generated up to the time of closure was used in the study. The vital status and cause of death were obtained from the patients' medical files, relatives, or primary care physicians.

Statistical analysis

Assessment of baseline homogeneity between survivors and deceased patients was performed with the unpaired *t*-test for continuous variables, the Mann–Whitney test for ordinal variables, and Fisher's exact test for qualitative variables. Results are expressed as the mean \pm SD for quantitative variables, and as frequencies and percentages for qualitative and ordinal variables. The Kaplan–Meier method was used to estimate the survival functions and the Cox proportional hazards model was used to perform the adjusted analysis.

The selection of independent variables for multivariate Cox model was based on statistical significance obtained in the univariate analysis ($p < 0.10$). A forward stepwise procedure was used and results are expressed as hazard ratios with 95% confidence intervals (CI).

Analyses were performed with SPSS for Windows, 15.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA). Statistical significance for all tests was set at a two-tailed *p*-value of ≤ 0.05 .

Results

Clinical characteristics

Among 115 CWD patients starting NIHMV during 1996–2005, 110 were included in the study (Fig. 1). Characteristics of the patients as a group and according to their vital status at follow-up closure are shown in Table 1. At baseline, the study cohort included 58% men with a mean age of ~ 66 years. Spirometry showed a severe restrictive ventilatory impairment with associated obstruction ($FEV_1/FVC < 0.7$) in 52 patients (47.3%). Obstruction was more prevalent in the group with tuberculosis sequelae (60.7%) than in those with kyphoscoliosis (30.6%) ($p = 0.002$). Over 75% of participants had at least one comorbid condition in addition to respiratory disease (i.e., Charlson Index ≥ 2).

Noninvasive home mechanical ventilation was started during an admission for respiratory exacerbation in 17 patients (15.5%). Among the stable patients, NIHMV was indicated with $PaCO_2 < 45$ mmHg in 6 cases (5.5%). Ninety-three patients (84.5%) were treated with volume-cycled ventilators and 17 (15.5%) with pressure-cycled ventilators. Assist-control mode was used in 59 patients (53.6%), and control mode in the remaining 51 (46.4%). In order to overcome oral leaks, a chin strap was prescribed in 4 patients (3.6%). Twenty-four patients (21.8%) needed oxygen coupled to the ventilator. Baseline PaO_2 and $PaCO_2$ indicated hypercapnic respiratory failure ($PaO_2 55.6 \pm 11.2$ and $PaCO_2 56.4 \pm 9.0$ mmHg) (Table 1). During mechanical ventilation, $PaCO_2$ returned to normal levels 1 h after starting therapy (41.3 ± 7.6 mmHg); 1 month later, with the patient using home ventilation, diurnal $PaCO_2$ was maintained at 46.4 ± 4.9 mmHg while breathing room air.

Follow-up and mortality

Patients were followed-up for a median of 4.6 years (interquartile range, 2.4–6.0). In 2 survivors who moved to a different region, follow-up ended before December 2007, at 7 and 23 months after starting NIHMV, respectively. Another patient presented acute respiratory failure 9 years after initiating NIHMV via nasal mask, and ventilation was continued via tracheostomy. No patients were lost to follow-up. The mean 1-month patient-reported compliance with therapy was 9.3 ± 1.9 h/day (9.6 ± 1.8 in survivors vs. 8.8 ± 2.0 in non-survivors $p = 0.055$).

By the end of follow-up, 34 of 110 patients had died (28.1%). Deaths were mainly due to respiratory causes (64.7%) (Table 2). In the univariate analysis, patients who died had higher comorbidity, total lung capacity, residual volume, and $PaCO_2$ at 1 month, and lower FEV_1 , FEV_1/FVC ratio, and PaO_2 at 1 month (Table 1). There were no differences in ventilation characteristics, such as ventilator type (volume- vs. pressure-cycled) or mode (assist-control vs. control), between survivors and non-survivors ($p = 0.776$ and $p = 0.303$, respectively). There were no differences in survival between patients with tuberculosis sequelae and those with kyphoscoliosis (Table 1). The 5-year survival rate was 0.69 (95% CI 0.55–0.83) in patients with tuberculosis sequelae and 0.75 (0.60–0.89) in those with kyphoscoliosis.

Multivariate Cox analysis identified comorbidity and $PaCO_2$ at 1 month as independent predictors of mortality (Table 3). The risk of death at least doubled with a Charlson score ≥ 3 , assuming the lower limit of the 95% CI as the minimum risk associated with the present data. Regarding $PaCO_2$ value at 1 month, we defined several meaningful cutoff points, such as 40, 45, and 50 mmHg (Table 4). A 1-month $PaCO_2$ of ≥ 50 mmHg yielded a more than 3-fold increase in the probability of death. Kaplan–Meier survival curves for all-cause mortality according to $PaCO_2$ at 1 month are shown in Fig. 2.

Discussion

In this study, a $PaCO_2$ value of ≥ 50 mmHg at 1 month after starting ventilation and the presence of comorbid conditions as assessed by the Charlson Index were predictive

Table 1 Patient characteristics, univariate analyses.

	Total series (n = 110)	Non-survivors (n = 34)	Survivors (n = 76)	p
Age, y	65.9 ± 10.5	67.4 ± 11.8	65.3 ± 9.9	0.333
Sex, male	64 (58.2)	21 (61.8)	43 (56.6)	0.679
Smoker				
Current	3 (2.7)	1 (2.9)	2 (2.6)	1.000
Past	46 (41.8)	14 (41.2)	32 (42.1)	
Never	61 (55.5)	19 (55.9)	42 (55.3)	
BMI, Kg/m ²	27.2 ± 4.9	26.4 ± 5.3	27.5 ± 4.7	0.252
Diagnosis				
Tuberculosis sequelae ^a	61 (55.5)	19 (55.9)	42 (55.3)	1.000
Kyphoscoliosis	49 (44.5)	15 (44.1)	34 (44.7)	
Comorbidity (Charlson Index) ^b				
1	26 (23.9)	6 (17.6)	20 (26.7)	0.042*
2	46 (42.2)	12 (35.3)	34 (45.3)	
≥3	37 (33.9)	16 (47.1)	21 (28)	
FVC, % pred	32.4 ± 10.5	30.3 ± 8.5	33.3 ± 11.2	0.161
FEV ₁ , % pred	30.9 ± 10.5	27.1 ± 8.4	32.7 ± 10.9	0.009*
FEV ₁ /FVC	0.71 ± 0.13	0.66 ± 0.13	0.73 ± 0.13	0.006*
TLC, % pred	62.3 ± 18.5	69.3 ± 19.5	59.5 ± 17.4	0.019*
RV, % pred	100.4 ± 43.8	115.9 ± 47.3	94.0 ± 41.0	0.028*
Baseline status				
Stable	93 (84.5)	31 (91.2)	62 (81.6)	0.382
Acute	17 (15.5)	3 (8.8)	14 (18.4)	
PaO ₂ , mmHg				
Baseline	55.6 ± 11.2	53.2 ± 9.6	56.6 ± 11.7	0.146
One hour ventilation	72.8 ± 13.0	70.2 ± 12.7	73.9 ± 13.1	0.193
At one month	64.3 ± 9.1	61.4 ± 8.8	65.6 ± 8.9	0.025*
PaCO ₂ , mmHg				
Baseline	56.4 ± 9.0	56.4 ± 7.8	56.4 ± 9.6	0.990
One hour ventilation	41.3 ± 7.6	43.4 ± 7.7	40.4 ± 7.4	0.074
At one month	46.4 ± 4.9	48.4 ± 6.4	45.4 ± 3.9	0.015*
D(A-a)O ₂ , mmHg	25.7 ± 11.7	28.1 ± 8.6	24.7 ± 12.8	0.163

Values are given as the mean ± SD or n (%), unless otherwise indicated. % pred = % predicted; BMI = body mass index; FVC = forced vital capacity; FEV₁ = forced expiratory volume in 1 s; TLC = total lung capacity; RV = residual volume; PaO₂ = arterial oxygen tension; PaCO₂ = arterial carbon dioxide tension; D(A-a)O₂ = alveolar-arterial oxygen difference.

*p < 0.05.

^a Mainly thoracoplasty and artificial pneumothorax.

^b n = 109.

factors for mortality in a cohort of CWD patients treated with NIHMV.

Chest wall disease is a frequent cause of respiratory failure. The available data have shown considerable long-term mortality in patients with CWD, particularly those treated with LTOT.^{12,13} NIHMV is an effective treatment for ventilatory failure in CWD patients, but few studies have

focused on the long-term survival of this population and the factors associated with mortality. The fact that a percentage of our patients died during follow-up despite treatment with NIHMV prompted us to investigate this issue.

Our finding that an elevated PaCO₂ at 1 month after starting NIHMV is associated with mortality seems clinically

Table 2 Causes of death.

	n (%)
Respiratory	22 (64.7)
Cardiovascular diseases	3 (8.8)
Neoplasms	4 (11.8)
All other causes ^a	5 (14.7)
Total	34 (100)

^a Sepsis (n = 2), intestinal occlusion (n = 2), and chronic renal failure (n = 1).

Table 3 Prognostic factors according to the Cox model for mortality.

	HR	95% CI	<i>p</i>
Charlson Index			
1	1		
2	3.15	(0.91–10.96)	0.071
≥3	6.61	(1.96–22.35)	0.002
PaCO ₂ at 1 month, mmHg	1.13	(1.05–1.21)	0.001

HR = Hazard ratio; CI = Confidence interval.

relevant. Arterial blood gas status before NIHMV has been investigated in most studies^{11–13} but the prognostic value of PaCO₂ after starting NIHMV is poorly known. In a recently online published study,¹⁹ the relationship between post-NIHMV variables and withdrawal of this treatment in a Japanese cohort of patients with tuberculosis sequelae was analyzed. The authors found that PaCO₂ levels at 3–6 months were associated with rates of NIHMV continuation. The main difference between this cohort and ours is the severity of the baseline hypercapnia at starting ventilation, which was higher in the former. So, while baseline mean PaCO₂ in our patients was 56.4, it ranged between 64.6 and 90.2 mmHg in the Japanese cohort. Moreover, 50% of these patients had PaCO₂ levels higher than 60 mmHg at 3–6 months post-NIHMV. In spite of these differences, both studies point out the relevance of PaCO₂ measurement in the control of patients stabilized after NIHMV instauration. The need to check blood gases early in the follow-up of these patients seems reasonable, because the initial response observed during hospital admission should be reassessed once ventilation is used at home. Hence, delayed gasometric evaluation of NIHMV efficacy may better reflect the patients' response to NIHMV.²⁰ Some patients need a longer period of time to adapt to ventilation, and in others delayed problems of leaks, compliance, or patient-ventilator asynchrony may appear. According to our results, inability to maintain PaCO₂ <50 mmHg after 1 month of NIHMV may be a reflection of these problems or simply indicate the limitation of this therapy to revert respiratory failure in certain patients, thus justifying their higher mortality. This is supported by the fact that 65% of the deaths had a respiratory origin. ABG before starting ventilation were not associated with mortality in our study. This data likely express baseline severity, but their prognostic value is unclear, because NIHMV was effective in reverting ventilatory failure in most cases, and therefore, the problem threatening the patients' evolution would have been modified. Our results highlight the value of short-term surveillance that includes ABG measurement in the management of CWD patients undergoing NIHMV. This suggests that home ventilation should be checked early

after it is started and readjusted when hypercapnia is detected.

We observed a consistent, progressive relationship between comorbidity expressed with the Charlson Index and mortality. Comorbidity is likely to influence mortality in several ways. First, it may have provoked an increase in the percentage of fatal nonrespiratory complications, since 35% of deaths were not related to respiratory causes. Second, the presence of comorbid conditions could make a patient more susceptible to respiratory exacerbations,²¹ which were the most common cause of death in our series. And last, the presence of additional diseases might have a deleterious effect on the efficacy of NIHMV or make compliance more difficult. In any case, our results indicate the need for a careful, comprehensive evaluation of patients with CWD to improve their overall health status and not only limit the therapeutic effort to reverting ventilatory failure.

The patients undergoing NIHMV in the present study had a severe restrictive ventilatory pattern, and in 47.3% of cases, mainly those with tuberculosis sequelae, airway obstruction was also present. Obstruction has been described as a functional respiratory complication after tuberculosis.^{22,23} Among our post-tuberculosis patients with this complication, the functional impairment was likely due to tuberculosis alone in 44% of patients, while smoking could have been a contributory factor in the 56% remainder. We attempted to ascertain the influence of airway obstruction on mortality in the 110 patients studied. Although a significant difference was seen in the univariate approach, there was no association between obstruction and mortality in the multivariate model. The reason why obstruction did not influence mortality may be due to the fact that this impairment was appropriately treated.

The present study has several potential limitations. The lengthy period of inclusion and follow-up, necessarily required in a survival study, implies that changes in the management of the population included may have occurred over time. For example, the current indications for NIHMV include patients with obesity-hypoventilation syndrome and some patients with COPD. Nonetheless, the indications

Table 4 Hazard ratio for all-cause mortality according to different cutoff points for 1-month PaCO₂ in the Cox model.

	HR	95% CI	<i>p</i>
PaCO ₂ , mmHg			
≥40	2.78	(0.35–22.13)	0.333
≥45	1.8	(0.85–3.82)	0.123
≥50	3.42	(1.62–7.2)	0.001

HR = Hazard ratio; CI = Confidence interval.

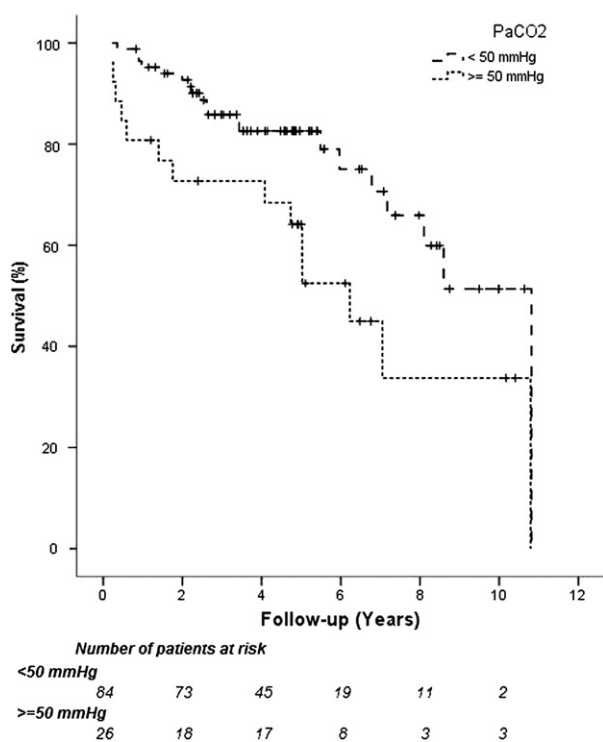


Figure 2 Kaplan–Meier survival curves for all-cause mortality according to PaCO₂ at 1 month of home ventilation.

for ventilatory support in CWD have remained stable over the years,^{24,25} and we do not believe this factor posed a problem in the study. Another potentially conflicting point is the type of ventilator used. Classically, patients with CWD have been treated with volume-cycled ventilators,³ but in recent years there has been an increasing use of pressure-cycled ventilators.²⁵ In our study, pressure-cycled ventilators were used in only 15% of the patients. The scientific evidence reported to date has not shown differences in the efficacy of ventilation depending on the type of cycling²⁶; thus, it is reasonable to assume that this variable would not have an influence on survival. Notwithstanding, we believe the prognostic data obtained in our study should be confirmed in CWD patients who are mainly treated with pressure-cycled ventilators.

In conclusion, our results suggest that PaCO₂ levels ≥50 mmHg at 1 month after starting noninvasive home mechanical ventilation and the presence of comorbid conditions are risk factors for mortality in patients with chest wall disease. We believe these results are relevant for the clinical management of these patients, particularly because they underscore the importance of early detection of suboptimal home ventilation, which may be amenable to correction.

Acknowledgments

The authors would like to thank Teresa Codinach (Respiratory Medicine Department Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain) for nursing assistance. This work was supported in part by a grant from the Catalan Society of Pneumology (SOCAP 2005), and Catalan Foundation of Pneumology (FUCAP 2006).

Conflict of interest statement

Sergi Martí and Mercedes Pallero contributed equally to this study, which is a part of the doctoral thesis of Mercedes Pallero. Drs. Martí and Muñoz planned the study. Drs. Martí, Pallero and Muñoz contributed to data collection. Mr. Rios performed the analysis. All authors contributed to the writing of the manuscript.

No author reports any financial or other potential conflict of interest.

References

- Goldberg A, Leger P, Hill N, Criner G. Clinical indications for non-invasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD and nocturnal hypoventilation. A consensus conference report. *Chest* 1999; **116**:521–34.
- Shneerson JM, Simonds AK. Noninvasive ventilation for chest wall and neuromuscular disorders. *Eur Respir J* 2002; **20**: 480–7.
- Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Ambrosino N, Escarabill J, Farre R, Fauroux B, Robert D, Schoenhofer B, Simonds AK, Wedzicha JA. Patterns of home mechanical ventilation use in Europe: results from the Eurovent survey. *Eur Respir J* 2005; **25**:1025–31.
- Gonzalez C, Ferris G, Diaz J, Fontana I, Nuñez J, Marin J. Kyphoscoliotic ventilatory insufficiency: effects of long-term intermittent positive-pressure ventilation. *Chest* 2003; **124**: 875–962.
- Hills NS, Eveloff SE, Carlisle CC, Goff SG. Efficacy of nocturnal nasal ventilation in patients with restrictive thoracic disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; **145**:365–71.
- Buyse B, Meersseman W, Demedts M. Treatment of chronic respiratory failure in kyphoscoliosis: oxygen or ventilation? *Eur Respir J* 2003; **22**:525–8.
- Carroll N, Branthwaite MA. Control of nocturnal hypoventilation by nasal intermittent positive pressure ventilation. *Thorax* 1988; **43**:349–53.
- Leger P, Bedicam JM, Cornette A, Reybet-Degat O, Langevin B, Polu JM, Jeannin L, Robert D. Nasal intermittent positive pressure ventilation. Long-term follow-up in patients with severe chronic respiratory insufficiency. *Chest* 1994; **105**: 100–5.
- Masa Jimenez JF, Sanchez de Cos EJ, Disdier VC, Hernandez VM, Fuentes OF. Nasal intermittent positive pressure ventilation. Analysis of its withdrawal. *Chest* 1995; **107**: 382–8.
- Simonds AK, Elliott MW. Outcome of domiciliary nasal intermittent positive ventilation in restrictive and obstructive disorders. *Thorax* 1995; **50**:604–9.
- Chailleux E, Fauroux B, Binet F, Dautzenberg B, Polu JM. Predictors of survival in patients receiving domiciliary oxygen therapy or mechanical ventilation. A 10-year analysis of ANTADIR observatory. *Chest* 1996; **109**:741–9.
- Gustafson T, Franklin KA, Midgren B, Pehrsson K, Ranstam J, Strom K. Survival of patients with kyphoscoliosis receiving mechanical ventilation or oxygen at home. *Chest* 2006; **130**: 1828–33.
- Jager L, Franklin KA, Midgren B, Lofdahl K, Strom K. Increased survival with mechanical ventilation in posttuberculosis patients with the combination of respiratory failure and chest wall deformity. *Chest* 2008; **133**:156–60.
- Estopá Miró R, Villasanté Fernández-Montes C, de Lucas Ramos P, et al. Normativa sobre la ventilación mecánica a domicilio. *Arch Bronconeumol* 2001; **37**:142–50.

15. Roca J, Sanchis J, Agusti-Vidal A, Segarra F, Navajas D, Rodriguez-Roisin R, Casan P, Sans S. Spirometric reference values from a Mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986;**22**:217–24.
16. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993;**16**: 5–40.
17. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;**40**:373–83.
18. Muñoz X, Crespo A, Martí S, Torres F, Ferrer J, Morell F. Comparative study of two different modes of noninvasive home mechanical ventilation in chronic respiratory failure. *Respir Med* 2006;**100**:673–81.
19. Tsuboi T, Ohi M, Oga T, Machida K, Chihara Y, Harada Y, Takahashi K, Sumi K, Handa T, Niimi A, Mishima M, Chin K. Importance of the PaCO₂ from 3 to 6 months after initiation of long-term non-invasive ventilation. *Respir Med*; 2010 May 25 [Epub ahead of print].
20. Mokhlesi B, Tulaimat A, Evans AT, Wang Y, Itani AA, Hassaballa HA, Herdegen JJ, Stepanski EJ. Impact of adherence with positive airway pressure therapy on hypercapnia in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2006;**2**:57–62.
21. Martí S, Muñoz X, Rios J, Morell F, Ferrer J. Body weight and comorbidity predict mortality in COPD patients treated with oxygen therapy. *Eur Respir J* 2006;**27**:689–96.
22. Snider GL, Doctor L, Demas TA, Shaw AR. Obstructive airway disease in patients with treated pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1971;**103**:625–40.
23. Willcox PA, Ferguson AD. Chronic obstructive airways disease following treated pulmonary tuberculosis. *Respir Med* 1989;**83**:195–8.
24. Duiverman ML, Bladder G, Meinesz AF, Wijkstra PJ. Home mechanical ventilatory support in patients with restrictive ventilatory disorders: a 48-year experience. *Respir Med* 2006;**100**:56–65.
25. Janssens JP, Derivaz S, Breitenstein E, De Muralt B, Fitting JW, Chevrolet JC, Rochat T. Changing pattern in long-term noninvasive ventilation: a 7-year prospective study in the Geneva Lake area. *Chest* 2003;**123**:67–79.
26. Tuggey JM, Elliot MW. Randomised crossover study of pressure and volume non-invasive ventilation in chest wall deformity. *Thorax* 2005;**60**:859–64.

DISCUSIÓN

En esta tesis se demuestra que la **adaptación** ambulatoria a la VMNID no presenta diferencias en cuanto a eficacia respecto la adaptación hospitalaria, en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica secundaria a enfermedades neuromusculares lentamente progresivas o a alteraciones de caja torácica. Además la adaptación ambulatoria representa un ahorro económico para el sistema sanitario. Otro resultado relevante de la presente tesis relacionado con la **evolución de los pacientes en tratamiento con VMNID**, es que una $\text{PaCO}_2 \geq 50$ mmHg al mes de haber iniciado la ventilación y la presencia de comorbilidad medida mediante el Índice de Charlson se comportan como factores predictivos de mortalidad en una cohorte de pacientes con con insuficiencia respiratoria crónica secundaria a afectación de caja torácica en tratamiento con VMNID.

El inicio de un paciente a la adaptación a la VMNID es un proceso que se puede llevar a cabo en el hospital (1), en el laboratorio de sueño (2), en la consulta externa en el hospital de día (ambulatoriamente) (3), o bien en el propio domicilio del paciente (4). Actualmente no existen datos en la literatura que avalen que un lugar sea mejor que otro para iniciar la ventilación en un paciente. El estudio de adaptación (5) de esta tesis representa el primer ensayo clínico destinado a evaluar la eficacia y el coste económico de la adaptación ambulatoria versus hospitalaria en pacientes en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica secundaria a enfermedades neuromusculares lentamente progresivas o a alteraciones de caja torácica que precisan VMNID. Además se trata del estudio con mayor número de pacientes hasta ahora realizado.

El estudio de la **adaptación a la VMNID ambulatoria versus hospitalaria** se había planteado previamente por otros grupos. Chatwin et al. (6) realizó también un ensayo clínico randomizado, en cambio otros autores plantearon estudios observacionales como Lujan et al. (3), Sheers et al. (7) y Doménech- Clar et al. (4).

Efectivamente, Chatwin et al. (6) realizaron un estudio randomizando el tipo de adaptación, aunque solo incluyeron 28 pacientes, 14 por grupo de

DISCUSIÓN

adaptación. El estudio se realizó en pacientes a partir de 12 años de edad y ningún paciente con SOH. Probablemente el hecho diferencial fundamental respecto al presente estudio, es que la ventilación fue instaurada en una fase menos avanzada de la enfermedad respecto a nuestros pacientes. Efectivamente, la PaCO₂ diurna media fue cercana a 45 mmHg, constatándose en 7 pacientes una PaCO₂ por debajo de 45 mmHg. Este criterio de indicación se basó en un estudio realizado por Ward et al. (8) en el que se demostró que iniciar la ventilación en base a la detección de hipercapnia nocturna independientemente que exista o no hipercapnia diurna mejora la evolución de estos pacientes. En el presente estudio, la indicación de inicio de VMNID se basó en la conferencia de consenso americana del año 1999 (9) y en la normativa española del año 2001 (10) que establecen que el soporte ventilatorio debe iniciarse cuando un paciente con enfermedad neuromuscular o alteración de la caja torácica presenta síntomas relacionados e hipercapnia diurna con una PaCO₂>45 mmHg o hipoxemia nocturna al comprobar una saturación de oxígeno <90% durante al menos el 30% de la noche.

Otra diferencia importante entre ambos estudios fue el modelo de ventilador utilizado. Mientras que Chatwin et al. (6) usaron 6 modelos de ventiladores distintos, todos ellos ciclados por presión, en el presente estudio al tratarse de un ensayo clínico, y con el fin de homogeneizar y minimizar la variabilidad se optó por la utilización de un único modelo de ventilador ciclado por volumen. Si bien la ventilación limitada por volumen era la modalidad más usada en Europa cuando se inició esta terapéutica, actualmente la mayoría de grupos prefieren la ventilación limitada por presión (11). Este cambio de preferencia podría ser debido a una mejor tolerancia de la misma por parte del paciente (12,13) un manejo más sencillo por parte del personal sanitario y una mayor oferta de este tipo de ventiladores por parte de las compañías responsables del suministro (11). A pesar, de que actualmente la opción más utilizada es la ventilación limitada por presión, y que existen evidencias que la ventilación limitada por presión es igual de eficaz que la ventilación limitada por volumen (14), algunos autores apuntan, que en determinados subgrupos de pacientes, la ventilación limitada por volumen es más eficaz. Tal sería el caso de los pacientes afectos de esclerosis lateral amiotrófica (ELA) (15), y

pacientes con insuficiencia respiratoria grave o en fases avanzadas de su enfermedad (12,16,17). En el presente estudio se decidió optar por la ventilación limitada por volumen porque en nuestro país fue el modelo con el que se inició la ventilación no invasiva y por tanto con el que se contaba mayor experiencia en el momento del estudio (18).

El hecho de que los resultados obtenidos en el presente estudio y los reportados por Chatwin et al. (6), a pesar de las diferencias aportadas, sean similares confirma que probablemente no existen diferencias entre un tipo y otro de adaptación y que se pueda recomendar la adaptación ambulatoria como práctica clínica habitual.

Aunque no existen más estudios randomizados, sí que existen otras experiencias que apoyan esta idea. Doménech-Clar et al. (4) realizaron un estudio prospectivo en 42 pacientes, adaptando la ventilación mecánica en el domicilio en 21 de ellos. La asignación a uno u otro tipo de adaptación no fue randomizada y se basó en parámetros de cercanía del hospital al domicilio. Este hecho, basado en un sesgo de selección, es el que puede condicionar que según estos autores, la adaptación domiciliar sea más eficaz que la hospitalaria.

Lujan et al. (3) realizaron un estudio observacional sin grupo control en el que tan solo se incluyeron 16 pacientes con diagnósticos dispares y también con distintos sesgos de selección. Se incluyeron pacientes con patologías neuromusculares de lenta evolución, secuelas de tuberculosis, SOH e incluso un paciente con EPOC. Una vez indicada la VMNID, se les ofreció la posibilidad de iniciarla de forma ambulatoria a los pacientes que cumplían unos requisitos; estabilidad clínica, domicilio cercano al hospital y soporte familiar, en cambio a los que no cumplían estos criterios se les ingresaba para iniciar la VMNID. En ambos grupos se objetivó descenso de la PaCO₂ a los 3 meses de tratamiento, sin encontrar diferencias entre ambos grupos.

Finalmente, Sheers et al. (7) diseñaron un trabajo observacional que incluyeron 29 pacientes con enfermedad de motoneurona (enfermedad neuromuscular rápidamente progresiva), que tras el inicio de la ventilación

DISCUSIÓN

hospitalaria versus hospitalaria fueron seguidos durante 5 años. El grupo de adaptación ambulatoria esperó menos tiempo para iniciar la ventilación, y presentó una mayor supervivencia respecto el grupo de adaptación hospitalaria. Cabe señalar que en el grupo de adaptación hospitalaria se registró un exceso de mortalidad en el primer mes y tras 12 meses de haber iniciado la VMNID. Posiblemente la mortalidad del primer mes sea secundaria a que este grupo de enfermos tuvieron que esperar más tiempo para iniciar la VMNID y surgieron complicaciones derivadas de esta demora. El exceso de mortalidad al año de haber iniciado la ventilación en el grupo de adaptación ambulatoria, probablemente no esté relacionada con el lugar que se escogió un año antes para instaurar la ventilación, sino con otras variables relacionadas con la evolución de la enfermedad de base (19).

Una vez el paciente está adaptado a la ventilación no invasiva requiere un **control y seguimiento a largo plazo**. Durante este seguimiento es importante conseguir un buen cumplimiento, eficacia y seguridad de la VMNID. En general, estos pacientes acuden al hospital a consultas monográficas multidisciplinares periódicamente. La frecuencia de las visitas varía en función de la enfermedad de base, la estabilidad clínica, la adaptación a la ventilación y los problemas que puedan surgir (20,21). Las visitas se suelen realizar en consultas externas, donde se evalúa el estado clínico del paciente, el cumplimiento de la VMNID y la eficacia mediante la PaCO₂ diurna (22). Los pacientes en programa de VMNID reciben también visitas domiciliarias a nivel técnico por la empresa suministradora de los equipos de ventilación (21). Es altamente recomendable la atención domiciliaria de los pacientes con gran dependencia de ventilación por un equipo asistencial médico y de enfermería idealmente integrado en el equipo hospitalario (20). Durante este seguimiento individualizado a lo largo de los años, se producen eventos como ingresos hospitalarios, cambios en la calidad de vida, así como complicaciones que en ocasiones conducen a la defunción del paciente. En el estudio de seguimiento de esta tesis (23) se registró una elevada tasa de supervivencia, alrededor de 90% al primer año y de 70% a los 5 años, a pesar de ser una cohorte de pacientes con un trastorno restrictivo grave y fallo ventilatorio en el momento

del inicio del tratamiento. Esta elevada supervivencia se halla en concordancia con series previas de pacientes con patología restrictiva de caja torácica debidas a cifoescoliosis o secuelas de tuberculosis, tratados tanto con ventilación invasiva (24) como no invasiva (25,26). También coincide con una serie española posterior de pacientes con SOH en tratamiento con VMNID, en la que se evidenció una probabilidad de supervivencia del primer año del 93% y a los 5 años del 72% (27). Así como con otra serie francesa, también en pacientes con SOH, que objetivó una tasa de supervivencia al primer, tercer y quinto año de haber iniciado la ventilación de 99, 94 y 89%, respectivamente (28).

La supervivencia de los pacientes tratados con VMNID varía radicalmente en función del diagnóstico de base. En el caso de las enfermedades neuromusculares lentamente progresivas como la distrofia muscular de Duchenne, los estudios de seguimiento de pacientes con ventilación no invasiva nocturna reportaron una supervivencia del 50% en edades comprendidas entre 25 y 30 años (29-31). Recientemente Bach et al. (12) evidenciaron que el uso de la ventilación no invasiva de forma continua puede mejorar la supervivencia de este grupo de pacientes sin necesidad de traqueostomía.

En el caso de las enfermedades neuromusculares rápidamente progresivas como la ELA la supervivencia ha mejorado en los últimos años gracias a los avances técnicos aplicados en el manejo de las complicaciones respiratorias. Sin embargo un estudio de Gordon et al. (32) que siguieron a 3.885 pacientes con ELA entre el 1995 y el 2009 objetivaron que la mediana de supervivencia después de la aparición de la enfermedad fue de 2,8 años.

La supervivencia de los pacientes EPOC con insuficiencia respiratoria hipercápnica crónica también parece que podría mejorar mediante la VMNID. En este sentido Budweiser et al. (33) en el año 2007 evidenciaron una tasa de supervivencia tras el primer, tercer y quinto año del inicio de la ventilación de aproximadamente 84, 65 y 26%, respectivamente. Recientemente, Könlein T et al. (34) en un ensayo clínico randomizado han confirmado esta hipótesis al constatar que la mortalidad en el primer año de seguimiento en pacientes en

DISCUSIÓN

los que se instauró VMNID fue del 12%, siendo del 33% en el grupo control sin VMNID.

El conocimiento de la supervivencia de los pacientes tratados con VMNID resulta interesante, no obstante también puede resultar muy útil identificar los posibles factores que pueden predecir la mortalidad. En consecuencia, una vez identificados los **factores predictivos de mortalidad** se puede intentar incidir en ellos y así mejorar la supervivencia. Con esta intención, en el segundo trabajo de esta tesis (23) se evaluaron variables de función pulmonar al inicio de la ventilación y de intercambio gaseoso, mediante la GSA basal también al inicio de la ventilación, en el momento de adaptación diurna al cabo de 1 hora de ventilación y al cabo de 1 mes de realizar el tratamiento domiciliario. Únicamente la PaCO₂ al mes del inicio de la ventilación se ha mostrado como predictiva independiente de mortalidad en un análisis multivariante. De esta forma, la GSA al mes del inicio de la VMNID puede ser un buen reflejo de la efectividad del tratamiento en el día a día. La GSA, en concreto la PaCO₂, como variable predictiva de mortalidad se ha documentado en otras series de pacientes en tratamiento con VMNID.

El estudio observacional francés de ANTADIR (35) que incluyó 26.140 pacientes de un registro nacional, con diagnósticos dispares como EPOC, alteraciones de caja torácica, fibrosis pulmonar y enfermedades neuromusculares, que recibían tratamiento con oxigenoterapia domiciliaria o VMNID, evidenció en el grupo de pacientes con enfermedad de caja torácica como factores predictivos de supervivencia, un valor elevado de PaO₂ y PaCO₂, aproximadamente mayor de 60 y 50 mmHg, respectivamente. Sin embargo este trabajo presenta algunas limitaciones. La mayoría de los pacientes fueron tratados con oxígeno, y solamente fueron tratados con VMNID 11% en el grupo de secuelas de tuberculosis (TBC) y 30% en el de cifoescoliosis. La mortalidad y los factores predictivos de la misma fueron evaluados conjuntamente, sin considerar los diferentes tratamientos aplicados. Por último, se consideró que la defunción del paciente era la principal causa de abandono del tratamiento con oxígeno o ventilación, por lo que se equiparó la

continuidad del tratamiento con la supervivencia. Por este motivo, estos resultados difícilmente pueden ser extrapolados a la población con VMNID.

En el año 2010 Tsuboi et al. (36) realizaron un estudio que enfatizó en la importancia de la PaCO₂ en el seguimiento de los pacientes con afectación de caja torácica con VMNID. Se trata de un trabajo retrospectivo que incluyó 184 pacientes con secuelas de tuberculosis con insuficiencia respiratoria crónica o aguda hipercápnica. Los autores del trabajo evidenciaron que valores de PaCO₂ por debajo de 60 mmHg a los 3 y 6 meses de haber iniciado la ventilación se asociaron con la continuación de la VMNID un largo periodo de tiempo, equiparando también abandono de la ventilación con mortalidad. En el estudio de esta tesis, todos los pacientes estaban en fase estable, se analizó la mortalidad mediante el registro de las defunciones de los pacientes y se partía de valores de PaCO₂ más bajos. La PaCO₂ media basal fue de 54, en cambio en la cohorte japonesa el rango fue entre 64.4 y 90.2 mmHg, presentando el 50% de los pacientes valores de PaCO₂ por encima de 60 mmHg a los 6 meses de haber iniciado la ventilación.

En esta línea, dos estudios del Registro Nacional Sueco compararon la mortalidad de pacientes con cifoescoliosis (25) o secuelas de TBC (26) en función de si recibían tratamiento con VMNID u oxigenoterapia domiciliaria. Cuando analizaron los factores predictivos de mortalidad, objetivaron como único factor predictivo el ser portador de oxigenoterapia. Probablemente, el marcado efecto del tipo de tratamiento aplicado haga que sea difícil valorar el impacto de otros potenciales factores predictores como la PaO₂ o la PaCO₂.

A pesar de que la situación es diferente en pacientes con EPOC, parece que la PaCO₂ también podría tener un papel en la mortalidad. De hecho, Budweiser et al. (33) evidenciaron como factor predictivo de mortalidad el exceso de base, es decir, un aumento del exceso de base suponía una mayor probabilidad de supervivencia. En esta misma línea, Tsuboi et al. (37) evidencian que la disminución de la PaCO₂ a los seis meses de haber iniciado la ventilación se asocia con una alta probabilidad de continuar la ventilación a largo plazo.

DISCUSIÓN

Otra situación distinta son las enfermedades neuromusculares. En el caso de pacientes con ELA, Ferrero et al. (38) han evidenciado que la ausencia de afectación bulbar se comporta como variable predictiva de supervivencia, independientemente de la tolerancia a la ventilación, excepto en el subgrupo de pacientes que presentan hipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$) en el momento del inicio de la ventilación.

Todos estos datos apoyan la importancia de la PaCO_2 durante el seguimiento de la VMNID, sobretodo en pacientes con ECT, considerándose por tanto una herramienta fundamental en la práctica clínica habitual. En el caso que la PaCO_2 se mantenga alta durante el seguimiento parece razonable intentar reajustar la ventilación, teniendo en cuenta la posibilidad de fugas, asincronías, o poco cumplimiento (39).

Otro factor predictivo de mortalidad, identificado en el análisis multivariante, fue la comorbilidad evaluada mediante el índice de Charlson. Es esperable que la comorbilidad se comporte como factor predictivo de mortalidad, ahora bien es un factor que no se ha analizado en la mayoría de los estudios que evalúan los factores predictivos de mortalidad en pacientes con VMNID. Recientemente Borel et al. (28) ha realizado un estudio con pacientes afectos de SOH en tratamiento con VMNID, que ha evidenciado que la comorbilidad cardiovascular supone un factor predictivo de mortalidad. En la cohorte del presente trabajo probablemente la comorbilidad influye en la mortalidad mediante varias vías. Primero, es posible que haya podido provocar un aumento en el porcentaje de complicaciones mortales no respiratorias, debido a que el 35% de las muertes fueron de causa no respiratoria. Por otra parte, la presencia de comorbilidad aumenta la susceptibilidad de los pacientes a presentar exacerbaciones respiratorias, que es la causa de muerte más frecuente en esta serie (40). Y por último, la presencia de enfermedades añadidas a la respiratoria podría comprometer la eficacia o incluso el cumplimiento de la ventilación.

La comorbilidad como factor predictivo de mortalidad sí que está bien establecida en pacientes con EPOC, debido a que existen muchos estudios que abordan este tema (41). Dentro de las comorbilidades asociadas a la

EPOC se encuentran las enfermedades cardiovasculares, fundamentalmente la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca, los accidentes cerebrovasculares, enfermedad vascular periférica, las neoplasias, diabetes mellitus, ansiedad y depresión, enfermedades renales y hepáticas, úlcus péptico, etc. (42). Las comorbilidades tienen un impacto muy importante en el pronóstico y morbimortalidad de los pacientes con EPOC y de hecho constituyen la principal causa de mortalidad en pacientes con EPOC leve y moderada (41,43). En cambio, la influencia de la comorbilidad en los pacientes en tratamiento con VMNID es un factor poco estudiado.

La medicina de hoy en día está cambiando en el sentido de que actualmente es importante conocer cómo se siente el paciente (44). Se está produciendo una mayor individualización de los objetivos terapéuticos, prestando mayor atención a aspectos más relacionados con la **calidad de vida**, y no sólo con la supervivencia, motivado por el hecho de que el paciente, no sólo desea vivir, sino vivir con las mejores condiciones posibles de salud (44). En nuestra sociedad está totalmente introducido el concepto de “calidad de vida relacionada con la salud” (CVRS) como una aproximación multidimensional que aborda todos los aspectos de cada individuo, y que nos permite conocer y tratar mejor a los enfermos (44). El término CVRS designa los juicios de valor que un paciente realiza acerca de las consecuencias de su enfermedad o su tratamiento, y se define como la evaluación del impacto que produce la enfermedad en la vida de la persona desde su propia perspectiva. De esta forma se incluyen, tanto aspectos físicos, como psicosociales ligados a la enfermedad, ya que se explora cómo se siente el paciente en relación a la enfermedad y a la limitación que ésta le produce (45). Se trata por tanto de un concepto unipersonal, multideterminado (actitud frente a la vida, creencias, actividad laboral, etc.) y que no siempre coincide con las estimaciones realizadas por el personal sanitario (44).

Existen suficientes estudios que han demostrado que la CVRS mejora con la VMNID, en pacientes con ECT y enfermedades neuromusculares con insuficiencia respiratoria crónica hipercápnica establecida (46-48). Sin embargo

DISCUSIÓN

son escasos los estudios que planteen la posibilidad de que el lugar dónde se inicie la VMNID pueda llegar a condicionar diferencias en la calidad de vida de estos pacientes.

Chatwin et al. (6) en su un ensayo clínico randomizado incluyeron la valoración de la calidad de vida mediante el cuestionario SF-36, antes de iniciar y a los dos meses del inicio de la ventilación. Este estudio documentó que no se deterioró la calidad de vida en ninguno de los dominios a los dos meses de haber iniciado la VMNID, en ambos grupos de adaptación ambulatoria y hospitalaria. Sin embargo, no se describe ninguna comparación para constatar si hay o no diferencias entre ambos grupos. En el primer trabajo de esta tesis también se valoró la calidad de vida mediante una versión española validada del SF-36 (49) antes y a los 6 meses de haber iniciado la ventilación, y al igual que Chatwin et al. (6) se objetivó ausencia de deterioro y una mejoría significativa en la dimensión de funcionamiento físico en ambos grupos de adaptación. Tras el análisis comparativo de ambos grupos, no se observaron diferencias significativas en ninguna de las dimensiones (23).

Otra experiencia es la del trabajo observacional de Doménech- Clar et al. (4) que analizaron la calidad de vida de ambos grupos de adaptación, hospitalario y domiciliario, a los 3 y a los 6 meses de haber iniciado la ventilación. En ambos grupos mejoró la calidad de vida de forma global, pero en algún dominio como el de salud general la mejora fue estadísticamente superior en el grupo de adaptación domiciliaria. Probablemente, según la opinión de los propios autores, se deba al hecho de que este grupo de pacientes no fueron ingresados y por ello se sintieron menos enfermos. En esta línea, López- Campos et al. (50) han evidenciado que el grado de disnea, el índice de FEV1/FVC, y el número de hospitalizaciones en el último año son los factores que condicionan la calidad de vida en los pacientes con VMNID.

Actualmente el **impacto económico** que socialmente representan las enfermedades es un tema de extraordinaria importancia. Los aspectos de salud comunitaria incluso trascienden los propios medios sanitarios; como es

el caso del coste económico que supone para la sociedad el estado del bienestar, y concretamente el de la protección sanitaria universal. La evaluación económica de los trastornos más prevalentes es necesaria para ayudar a las autoridades sanitarias a conocer la realidad de las enfermedades y establecer hipótesis de trabajo que permitan una mejor asignación de recursos, que por razones obvias no son ilimitados (51). Este tipo de estudios también son necesarios para los profesionales sanitarios, ya que les obligan a ser más cuidadosos a la hora de tomar decisiones diagnósticas y terapéuticas.

En esta línea, cuando se evalúan los costes ocasionados por una enfermedad, éstos se subdividen, según su naturaleza, en 3 grandes apartados: costes directos, costes indirectos y costes intangibles. Los costes directos están causados por los recursos consumidos, que incluyen los fármacos, las visitas a facultativos y centros sanitarios como a urgencias, las hospitalizaciones, el coste de los métodos diagnósticos y de seguimiento utilizados, como las pruebas funcionales, radiografías y analíticas. Los costes indirectos están relacionados con los recursos perdidos, e incluyen el dinero gastado o dejado de ganar por las bajas laborales, las incapacidades laborales, las jubilaciones anticipadas y las muertes prematuras. Y los costes intangibles están relacionados con las posibles ganancias no obtenidas a causa del impacto emocional y la pérdida de calidad de vida que la enfermedad ocasiona a los pacientes o sus familiares, por ejemplo, cuando alguien tiene que dejar su trabajo para acompañar a un familiar al médico (52).

En general se acepta que la VMNID ha supuesto una disminución de los costes económicos en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica (53). Sin embargo, el cálculo real de los costes que ocasionan los pacientes con VMNID resulta difícil principalmente por lo variable del consumo de material fungible, por las distintas fuentes de financiación que se emplean y porque las necesidades de los pacientes son distintas entre sí y variables en el tiempo (54,55).

En nuestro ámbito, R. Estopà y J. Escarrabil (56) comunican en 1995 el coste medio de los pacientes en VMNID que lo estiman alrededor de un máximo de 5.000 pesetas por paciente / día. Así pues, parece suficientemente

DISCUSIÓN

contrastado el beneficio global que se obtiene en la reducción de costes cuando se realiza un programa de VMNID, ahora bien no está bien establecido el gasto que supone la adaptación de la VMNID.

En este sentido, el primer estudio de esta tesis es innovador porque es el primero que evalúa los costes económicos de la adaptación a la VMNID. En concreto se centra en analizar los costes directos tanto de la fase de inicio como de la de seguimiento en pacientes en que la ventilación se adapta de forma ambulatoria u hospitalaria. Así pues, se ha podido comprobar por primera vez que la adaptación ambulatoria es igual de eficaz y más eficiente que la hospitalaria al representar un 71% menos de costes en la fase de inicio y un ahorro del 44% en toda la fase de adaptación. Esta diferencia según la fase, probablemente es debida a que los 2 únicos pacientes que requirieron ingreso durante la fase de seguimiento pertenecían al grupo de adaptación ambulatoria (5). Luján et al. (3) en su estudio observacional también se plantearon el análisis económico de la adaptación a la ventilación, según dónde se inicia. Sin embargo en lugar de calcular, como en el presente trabajo, los costes directos, calcularon el ahorro que supone no ingresar a los pacientes para iniciar VMNID y concluyeron que la adaptación ambulatoria es más barata e igual de efectiva, respecto la adaptación hospitalaria.

Los dos estudios presentados en esta tesis no están exentos de **limitaciones**. En ambos estudios transcurrió un largo periodo de tiempo; entre el momento de la randomización y el inicio de la ventilación, y de inclusión y seguimiento, en el primer y segundo trabajo, respectivamente. En el primero, la demora fue ocasionada por el tiempo de espera de ingreso de los pacientes asignados al grupo de adaptación hospitalaria, que fue aproximadamente de 69 días de media. Las dificultades para ingresar fueron debidas a las largas listas de espera, pero no condicionó aumento del número de pacientes perdidos porque el número de pacientes no tratados fue similar en ambos grupos de adaptación. En el segundo estudio el periodo de inclusión duró 10 años y se registró aproximadamente 5 años de media de seguimiento, que fue el mínimo tiempo necesario para poder analizar la supervivencia correctamente. Este

largo periodo de tiempo conllevó cambios en el manejo de los pacientes en programa de VMNID como por ejemplo en los criterios de indicación (9). Sin embargo, es importante reseñar, que las indicaciones de ventilación en pacientes con enfermedades de caja torácica no experimentaron cambios durante este periodo (57,58).

Otra limitación de la presente tesis es el uso de la pulsioximetría nocturna y la gasometría arterial diurna para medir la eficacia de la ventilación durante la adaptación y el seguimiento. Recientemente se ha propuesto para estos propósitos la utilización de la polisomnografía, poligrafía, capnografía o de los sistemas de monitorización integrados en los ventiladores (59,60). Sin embargo, estas herramientas no siempre están disponibles en todos los centros (1,61). Cada una de estas técnicas tiene ventajas y limitaciones (tabla 5). Los estudios del sueño son útiles para el diagnóstico o la monitorización de la respuesta al tratamiento, especialmente sobre la sincronía entre el paciente y el ventilador, de cara al ajuste de los parámetros del ventilador (59,62). Sin embargo es una prueba diagnóstica de difícil acceso y alto coste (63). La mayoría de los autores opinan que una vez iniciada la ventilación, el estudio de sueño con PSG se realizaría si hay mala tolerancia, o no corrección de los síntomas y/o de los parámetros gasométricos (8,64).

En cuanto a la capnografía, su uso puede considerarse una alternativa no invasiva de la GSA (62,65). Y por último, los sistemas integrados en los ventiladores, existe una gran variabilidad en la fiabilidad de la estimación del volumen corriente y fugas (66). Además, pocos trabajos han estudiado su impacto en la práctica clínica habitual (67,68). A la vista de los escasos datos y la ausencia de recomendaciones de sociedades científicas, a estos sistemas se les atribuye bajo nivel de evidencia (62).

DISCUSIÓN

Tabla 5. Métodos para la monitorización de la ventilación mecánica domiciliaria. (63)

Método	Importancia	Ventajas	Limitaciones
Pulsioximetría	Las desaturaciones están consideradas como determinantes de los trastornos neurocognitivos y cardiovasculares	Bajo coste, sencillez de uso, escaso tiempo de preparación y de respuesta	Artefactos de movimiento, influencia de la perfusión tisular, baja especificidad
Capnografía	Marcador de la ventilación alveolar	Sencillez de uso, escaso tiempo de preparación y de respuesta	Ocasional falta de concordancia con la PaCO ₂ , coste
Sistemas integrados en los ventiladores	Información sobre la mecánica respiratoria (volumen corriente, ventilación minuto, distensibilidad, frecuencia respiratoria, eventos respiratorios, fugas...)	Múltiples señales disponibles, información en tiempo real, registro de historial	Variabilidad entre dispositivos, escasa validación
Pruebas de sueño	Información completa durante el sueño	Múltiples canales disponibles	Limitación de acceso

Finalmente, otra limitación del estudio de adaptación fue la realización del análisis económico a partir de los costes directos, con lo que sólo se tuvo en cuenta la mano de obra y recursos necesarios para obtener la adaptación. No se tuvieron en cuenta los costes indirectos tales como el transporte de estos pacientes al hospital o la abstención laboral tanto del paciente como del cuidador, ya que son difíciles de cuantificar.

Los costes directos son los más fáciles de cuantificar dada su propia condición, mientras que los indirectos y los intangibles son más difíciles. Los indirectos dependen en gran medida del mercado laboral y de la protección social de cada área. Los intangibles aún son más difíciles de medir dada su naturaleza poco cuantificable; tanto es así que en la mayoría de los estudios publicados los costes intangibles o no se cuantifican o se suman a los indirectos. La mayoría de los estudios únicamente cuantifica los costes directos (52).

Pensamos, sin embargo, que estas limitaciones no invalidan los resultados de estos estudios. En este sentido, y a modo de resumen, cabe destacar la importancia en la práctica clínica habitual de estos resultados: 1. Iniciar la VMNID de forma ambulatoria es una opción válida y tan eficaz como la adaptación hospitalaria, supone un ahorro económico para el sistema sanitario y una mayor disponibilidad de camas hospitalarias para otros pacientes. 2. La presencia de comorbilidad y de una $\text{PaCO}_2 \geq 50$ mm Hg al mes de haber iniciado la VMNID en pacientes con enfermedad de caja torácica, aumenta el riesgo de muerte. Este umbral de PaCO_2 puede ser útil para identificar un subgrupo de pacientes con una ventilación subóptima y que pudieran ser tributarios de una reevaluación de la ventilación con estudios de sueño más completos.

DISCUSIÓN

Bibliografía

1. Garner DJ, Berlowitz DJ, Douglas J, Harkness N, Howard M, McArdle N, Naughton MT, Neil A, Piper A, Yeo A, Young A. Home mechanical ventilation in Australia and New Zealand. *Eur Respir J.* 2013;41(1):39-45.
2. Piper AJ, Sullivan CE. Effects of long-term nocturnal nasal ventilation on spontaneous breathing during sleep in neuromuscular and chest wall disorders. *Eur Respir J.* 1996;9(7):1515-22.
3. Luján M, Moreno A, Veigas C, Montón C, Pomares X, Domingo C. Non-invasive home mechanical ventilation: Effectiveness and efficiency of an outpatient initiation protocol compared with the standard in-hospital model. *Respir Med.* 2007;101(6):1177-82.
4. Doménech-Clar R, Nauffal-Mandur D, Compte-Torrero L, Rosales-Almazán MD, Martínez-Pérez E, Soriano-Melchor E. Adaptation and follow-up to non-invasive home mechanical ventilation: ambulatory versus hospital. *Respir Med.* 2008;102(11):1521-7.
5. Pallero M, Puy C, Güell R, Pontes C, Martí S, Torres F, Antón A, Muñoz X. Ambulatory adaptation to noninvasive ventilation in restrictive pulmonary disease: A randomized trial with cost assessment. *Respir Med.* 2014;108(7):1014-22.
6. Chatwin M, Nickol AH, Morrell MJ, Polkey MI, Simonds AK. Randomised trial of inpatient versus outpatient initiation of home mechanical ventilation in patients with nocturnal hypoventilation. *Respir Med.* 2008;102(11):1528-35.
7. Sheers N, Berlowitz DJ, Rautela L, Batchelder I, Hopkinson K, Howard ME. Improved survival with an ambulatory model of non-invasive ventilation implementation in motor neuron disease. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2014;15(3-4):180-4.
8. Ward S, Chatwin M, Heather S, Simonds AK. Randomized controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in

- neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia. *Thorax*. 2005;60(12):1019-24.
9. A consensus conference report. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation. *Chest*. 1999;116(2):521-34.
 10. Estopa Miró R, Villasante Fernández-Montes C, de Lucas Ramos P, Ponce de León Martínez, Mosteiro Añón M, Masa Jiménez J, Severa Pieras E, Quiroga J. Guidelines for domiciliary mechanical ventilation. Working Group on home Mechanical Ventilation (in Spanish). *Arch Bronconeumol*. 2001;37:142-50.
 11. Lloyd-Owen SJ, Donalson GC, Ambrosino N, Escarabill J, Farre R, Fauroux B, Robert D, Schoenhofer B, Simonds AK, Wedzicha JA. Patterns of home mechanical ventilation use in Europe: results from the Eurovent survey. *Eur Respir J*. 2005;25(6):1025-31.
 12. Bach JR, Martinez D. Duchenne muscular dystrophy: Continuous non-invasive ventilatory support prolongs survival. *Respir Care*. 2011;56(6):744-50.
 13. Struik FM, Duiveman ML, Meijer PM, Niewwnhius JA, Kerstenjens HA, Wikjstra PJ. Volume-targeted versus pressure-targeted noninvasive ventilation in patients with chest-wall deformity: a pilot study. *Respir Care*. 2011;56(10):1522-5.
 14. Oscroft NS, Chadwick R, Davies MG, Quinnell TG, Smith IE. Volume assured versus pressure preset non-invasive ventilation for compensated ventilator failure in COPD. *Respir Med*. 2014;108(10):1508-15.
 15. Sancho J, Servera E, Morelost- Panzin C, Salachas F, Similowski T, González-Bermejo J. Non-invasive ventilation effectiveness and the effect of ventilatory mode on survival in ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2014;15(1-2):55-61.
 16. Schönhofer B, Sonneborn M, Haidl P, Böhrer H, Köhler D. Comparison of two different modes for non-invasive mechanical ventilation in chronic

DISCUSIÓN

- respiratory failure: volume versus pressure controlled device. *Eur Respir J.* 1997;10(1):184-91.
17. Tuggey JM, Elliot MV. Randomised crossover study of pressure and volume noninvasive ventilation in chest wall disease deformity. *Thorax.* 2005;60(10):859-64.
 18. Windisch W, Storre JH, Sorichter S, Virchow JC Jr. Comparison of volume- and pressure-limited NPPV at night: a prospective randomized cross-over trial. *Respir Med.* 2005;99(1):52-9.
 19. Lujan M, Esquinas M. Ambulatory adaptation of non-invasive ventilation in motor neuron disease: where limits of effectiveness end. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2015;16(1-2):137-8.
 20. Farrero E, Antón A, Egea CJ, Almaraz MJ, Masa JF, Utrabo I, Calle M, Vereá H, Servera E, Jara L, Barrot E, Casolivé V. Normativa sobre el manejo de las complicaciones respiratorias de los pacientes con enfermedad neuromuscular. *Arch Bronconeumol.* 2013;49(7):306-13.
 21. Muñoz X, Crespo A, Martí S, Torres F, Ferrer J, Morell F. Comparative study of two different modes of noninvasive home mechanical ventilation in chronic respiratory failure. *Respir Med.* 2006;100(4):673-81.
 22. Diaz- Lobato S, Mayorales-Alises S. Reflexiones para la organización y desarrollo de una unidad de ventilación mecánica no invasiva y domiciliaria. *Arch Bronconeumol.* 2005;41(10):579-83.
 23. Martí S, Pallero M, Ferrer J, Ríos J, Rodríguez E, Morell F, Muñoz X. Predictors of mortality in chest wall disease treated with noninvasive home mechanical ventilation. *Respir Med.* 2010;104(12):1843-9.
 24. Robert D, Gérard M, Leger P, Buffat J, Jennequin J, Holzapfel L, Mercatello A, Salamand J, Bertoye A. Permanent mechanical ventilation at home via a tracheostomy in chronic respiratory insufficiency. *Rev Fr Mal Respir.* 1983;11(6):923-36.

25. Gustafson T, Franklin KA, Midgren B, Pehrsson K, Ranstam J, Strom K. Survival of patients with kyphoscoliosis receiving mechanical ventilation or oxygen at home. *Chest*. 2006;130(6):1828-33.
26. Jager L, Franklin KA, Midgren B, Löfdahl K, Ström K. Increased survival with mechanical ventilation in posttuberculosis patients with the combination of respiratory failure and chest wall deformity. *Chest*. 2008;133(1):156-60.
27. Ojeda Castillejo E, De Lucas Ramos P, López Martin S, Resano Barrios P, Rodríguez Rodríguez P, Morán Caicedo L, Bellón Cano J, Rodríguez Gonzalez-Moro JM. Ventilación mecánica no invasiva en pacientes con síndrome de obesidad-hipoventilación. Evolución a largo plazo y factores pronósticos. *Arch Bronconeumolo*. 2015;51(2):61-8.
28. Borel JC, Burel B, Tamisier R, Días-Domingos S, Baguet JP, Levy P, Pepin JL. Comorbidities and mortality in hypercapnic obese under domiciliary noninvasive ventilation. *PLoS One*. 2013;8(1):e52006.
29. Eagle M, Bourke J, Bullock R, Gibson M, Mehta J, Giddings D, Straub V, Bushby K. Managing Duchenne muscular dystrophy--the additive effect of spinal surgery and home nocturnal ventilation in improving survival. *Neuromuscul Disord*. 2007;17(6):470-5.
30. Yasuma F, Sakai M, Matsuoka Y. Effects of noninvasive ventilation on survival in patients with Duchenne's muscular dystrophy. *Chest*. 1996;109(2):590.
31. Simonds AK, Muntoni F, Heather S, Fielding S. Impact of nasal ventilation on survival in hypercapnic Duchenne muscular dystrophy. *Thorax*. 1998;53(11):949-52.
32. Gordon P, Salachas F, Lacomblez L, Le Forestier N, Pradat PF, Bruneteau G, Elbaz A, Meininger V. Predicting survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis at presentation: a 15-year experience. *Neurodegener Dis*. 2013;12(2):81-90.
33. Budweiser S, Rudolf A Jörres, Riedl T, Heinemann F, Hitzl AP, Windisch W, Pfeifer M. Predictors of survival in COPD patients with chronic hypercapnic

DISCUSIÓN

- respiratory failure receiving noninvasive home ventilation. *Chest*. 2007;131(6):1650-8.
34. Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, Drabik A, Geiseler J, Hartl S, Karg O, Laier-Groeneveld G, Nava S, Schönhofer B, Schucher B, Wegscheider K, Criée CP, Welte T. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2(9):698-705.
35. Chailleux E, Fauroux B, Binet F, Dautsenberg B, Polu JM. Predictors of survival in patients receiving domiciliary oxygen therapy or mechanical ventilation. A 10-year analysis of ANTADYR Observatory. *Chest*. 1996;109(3):741-9.
36. Tsuboi T, Ohi M, Oga T, Machida K, Chihara Y, Harada Y, Takahashi K, Sumi K, Handa T, Niimi A, Mishima M, Chin K. Importance of the PaCO₂ from 3 to 6 months after initiation of long-term non-invasive ventilation. *Respir Med*. 2010;104(12):1850-7.
37. Tsuboi T, Oga T, Sumi K, Machida K, Ohi M, Chin K. The importance of stabilizing PaCO₂ during long-term non-invasive ventilation in subjects with COPD. *Intern Med*. 2015;54(10):1193-8.
38. Farrero E, Prats E, Povedano M, Martínez-Matos JA, Manresa F, Escarrabill J. Survival in amyotrophic lateral sclerosis with home mechanical ventilation: the impact of systematic respiratory assessment and bulbar involvement. *Chest*. 2005;127(6):2132-8.
39. Carlucci A, Pisani L, Ceriana P, Malovini A, Nava S. Patient-ventilator asynchronies: may the respiratory mechanics play a role?. *Crit Care*. 2013; 17(2):R54.
40. Martí S, Muñoz X, Ríos J, Morell F, Ferrer J. Body weight and comorbidity predict mortality in COPD patients treated with oxygen therapy. *Eur Respir J*. 2006;27(4):689-96.

41. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J*. 2006;28(6):1245-57.
42. Armedillo Muñoz A, Cordero Montero P, Alfagerre Michavilla I, López Campos JL, Alcázar Navarrete B, Casas Maldonado F. Prevalencia de comorbilidades en pacientes EPOC. *Rev Esp Patol Tor*. 2013;25(2):117-24.
43. Mannino DM, Watt G, Hole D, Gillis C, Hart C, McConnachie A, Davey Smith G, Upton M, Hawthorne V, Sin DD, Man SF, Van Eeden S, Mapel DW, Vestbo J. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27(3):627-43.
44. Elías Hernández T. Calidad de vida aplicada a la Neumología. En Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología. Neumosur. 2ª edición.
45. Quality of life assesement. En: World Health Organization Division of Mental Health. WHO/MNH/PSF 94.1, Genova World Health Organization 1994.
46. Tsolaki V, Pastaka C, Kostikas K, Karetsi E, Dimoulis A, Zikiri A, Koutsokera A, Gourgoulisanis KI. Noninvasive ventilation in chronic respiratory failure: effects on quality of life. *Respiration*. 2011;81(5):402-10.
47. Nauffal D, Doménech R, Martínez García MA, Compte L, Macián V, Perpiñá M. Noninvasive positive pressure home ventilation in restrictive disorders: outcome and impact on health-related quality of life. *Respir Med*. 2002;96(10):777-83.
48. Doménech-Clar R, Nauffal-Manzur D, Perpiñá-Tordera M, Compte-Torrero L, Mancián-Gisbert V. Home mechanical ventilation for restrictive thoracic diseases: effects on patient quality-of-life and hospitalizations. *Respir Med*. 2003;97(12):1320-7.
49. Alonso J, Prieto L, Antó M. The Spanish versión of te SF-36 Health Survey (the SF-36 healty questionnaire): an instrument for measuring clinical results. *Med Clin (Barc)*. 1995;104(20):771-6.

DISCUSIÓN

50. López-Campos JL, Failde I, Masa JF, Benítez-Moya JM, Barrot E, Ayerbe R, León-Jiménez A. Factors related to quality of life in patients receiving home mechanical ventilation. *Respir Med*. 2008;102(4):605-612.
51. Miravittles M, Figueras M. El coste de la enfermedad pulmonar y obstructiva crónica en España: opciones para una optimización de recursos. *Arch Bronconeumol*. 2001;37(9):388-93.
52. Serra Batlles J. Analizando la economía, algo está cambiando en el asma. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(10):475-7.
53. Plummer AL, O'Donohue WJ Jr, Petty TL. Consensus conference on problems in home mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140(2):555-60.
54. Celli BR. Home mechanical ventilation. En: *Principles and practice of mechanical ventilation*. Editorial: McGraw-Hill, Inc. New York 1994.
55. Fields AI, Rosenblatt A, Pollack MM, Kaufman J. Home care cost-effectiveness for respiratory technology-dependent children. *Am J Dis Child*. 1991;145(7):729-33.
56. Estopà R, Escarrabill J. La ventilación a domicilio como alternativa para reducir el coste de una Unidad de Cuidados Intensivos. *Med Clin (Barc)*. 1995;104(8):317.
57. Duiverman ML, Bladder G, Meinesz AF, Wijkstra PJ. Home mechanical ventilatory support in patients with restrictive ventilatory disorders; a 48-year experience. *Respir Med*. 2006;100(1):56-65.
58. Janssens JP, Derivaz S, Breitenstein E, De Muralt B, Fitting JW, Chevrolet JC, Rochat T. Changing pattern in long-term noninvasive ventilation: a 7-year prospective study in the Geneva Lake area. *Chest*. 2003;123(1):67-79.
59. Gonzalez- Bermejo J, Perrin C, Janssens JP, Pepin JL, Mroue G, Léger P, Langevin B, Rouault S, Rabec C, Rodenstein D, SomnoNIV Group. Proposal for a systematic analysis of polygraphy or polysomnography for

- identifying and scoring abnormal events occurring during non-invasive ventilation. *Thorax*. 2012;67(6):546-52.
60. Gonzalez-Bermejo J, Perrin C, Janssens JP, Pépin JL, Mroue G, Leger P, Langewin B, Rouault S, Rabec C, Rodenstein D, groupe SomnoVNI. Proposal for a systematic analysis of polygraphy or polysomnography for identifying and scoring abnormal events occurring during non-invasive ventilation. *Rev Mal Respir*. 2014;31(4):312-22.
61. Mandal S, Suh E, Davies M, Smith I, Maher TM, Elliott MW, Davidson AC, Hart N. Provision of home mechanical ventilation and sleep services for England survey. *Thorax*. 2013;68(9):880-1.
62. Janssens JP, Borel JC, Pépin JL; SomnoNIV Group. Nocturnal monitoring of home non-invasive ventilation: the contribution of simple tools such as pulse oximetry, capnography, built-in ventilator software and autonomic markers of sleep fragmentation. *Thorax*. 2011;66(5):438-45.
63. Chiner E, Sancho-Chust JN, Landete P, Senent C, Gómez-Merino E. Técnicas complementarias a la ventilación mecánica domiciliaria. Año SEPAR 2014. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(12):546-53.
64. Bourke SC, Gibson GJ. Sleep and breathing in neuromuscular disease. *Eur Respir J*. 2002;19(6):1194-201.
65. Cuvelier A, Grigoriu B, Molano LC, Muir JF. Limitations of transcutaneous carbon dioxide measurements for assessing long-term mechanical ventilation. *Chest*. 2005;127(5):1744-8.
66. Contal O, Vignaux L, Combescure C, Pepin JL, Jolliet P, Janssens JP. Monitoring of non-invasive ventilation by built-in software of home bilevel ventilators: a bench study. *Chest*. 2012;141(2):469-76.
67. Pasquina P, Adler D, Farr P, Bourqui P, Bridevaux PO, Janssens JP. What does built-in software of home ventilators tell us? An observational study of 150 patients on home ventilation. *Respiration*. 2012;83(4):293-9.

DISCUSIÓN

68. Fernandez Alvarez R, Rubinos Cuadrado G, Rodriguez Jerez F, Garcia Garcia A, Rodriguez Menendez P, Casan Clara P. Home mechanical ventilation through mask: monitoring leakage and nocturnal oxygenation at home. *Respiration*. 2013;85(2):132-6.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1.- La adaptación ambulatoria a la ventilación mecánica no invasiva domiciliaria (VMNID) en pacientes con insuficiencia respiratoria hipercápnica secundaria a patologías neuromusculares o a alteraciones de la caja torácica es igual de eficaz que la adaptación con el paciente hospitalizado.

2.- Los costes económicos de la adaptación de la VMNID de forma ambulatoria son inferiores comparados con los que representa realizarla con el paciente hospitalizado, generando un ahorro para el sistema sanitario.

3.- El lugar escogido para adaptar a un paciente a la VMNID no parece condicionar cambios en la calidad de vida de estos pacientes.

4.- La tasa de supervivencia a los 5 años de los pacientes de nuestra serie con insuficiencia respiratoria crónica secundaria a afectación de caja torácica que inician VMNID fue de 69% en los pacientes con secuelas de tuberculosis y de 75% en los pacientes con cifoescoliosis.

5.- Una presión parcial de anhídrido carbónico en sangre arterial mayor o igual a 50 mmHg al mes de haber iniciado la VMNID y la presencia de comorbilidad son factores predictivos de mortalidad, en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica secundaria a enfermedades de caja torácica.

RESUMEN

Las enfermedades de caja torácica y neuromusculares son trastornos que representan una importante causa de insuficiencia respiratoria crónica hipercápnic. La ventilación mecánica no invasiva domiciliaria (VMNID) se considera el tratamiento de elección en estos pacientes cuando la insuficiencia respiratoria está establecida. El proceso de adaptación a la VMNID puede realizarse con el paciente ingresado o bien de forma ambulatoria. El hecho de que no existan estudios que demuestren la superioridad de una localización con respecto a otra, condiciona que la elección del lugar de adaptación se base en las preferencias de cada equipo instalador. Otro factor de gran interés y poco estudiado es la evolución a largo plazo de los pacientes con VMNID, y qué factores se asocian con la mortalidad. Los objetivos de esta tesis fueron comparar la eficacia y el coste que representa la adaptación de VMNID de forma ambulatoria, en relación a la adaptación con el paciente ingresado, en pacientes con insuficiencia respiratoria secundaria a enfermedades neuromusculares o a alteraciones de la caja torácica. Así como analizar la mortalidad y los factores pronósticos de una cohorte de pacientes con enfermedad de caja torácica tratados con VMNID. Para ello se realizaron dos estudios, un ensayo clínico randomizado multicéntrico que evaluó la eficacia mediante la presión parcial de anhídrido carbónico en sangre arterial (PaCO_2) basal y a los seis meses de haber iniciado la VMNID en cada uno de los grupos de adaptación (ambulatoria y hospitalaria), así como los costes económicos de cada uno de los grupos. El segundo trabajo consistió en un estudio observacional prospectivo que analizó la mortalidad de una cohorte de pacientes con VMNID durante 4 años, y las posibles variables asociadas. Los principales resultados de los dos estudios realizados fueron que la adaptación ambulatoria a la VMNID no presenta diferencias en cuanto a eficacia respecto la adaptación hospitalaria en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica secundaria a enfermedades neuromusculares o a alteraciones de la caja torácica, resultando además más barata y que una PaCO_2 mayor o igual a 50 mmHg al mes de haber iniciado la VMNID o la presencia de comorbilidad son factores predictivos de mortalidad en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica secundaria a enfermedades de caja torácica.

RESUMEN

Así pues se puede concluir que en la práctica clínica habitual la adaptación ambulatoria a la VMNID es una opción a considerar ya que puede representar un ahorro en los gastos sanitarios y que una vez el paciente esté adaptado a la VMNID, la PaCO₂ al mes aporta información relevante que puede condicionar decisiones terapéuticas.