

ASOCIACIÓN ENTRE EL TIEMPO DE INICIO DE VENTILACIÓN MECÁNICA  
NO INVASIVA EN PACIENTES CON EDEMA PULMONAR CARDIOGÉNICO Y  
MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO  
SAN VICENTE FUNDACIÓN. ESTUDIO DE COHORTE RETROSPECTIVA,  
CON ANÁLISIS DE VARIABLE INSTRUMENTAL

SANTIAGO OROZCO MONTOYA, GUSTAVO AMADOR CRESPO HABIB,  
MARÍA EUGENIA PEÑA MONTOYA, FABIÁN ALBERTO JAIMES  
BARRAGÁN.

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA.

DIRECTOR  
ANDRÉS ZAPATA CÁRDENAS. MÉDICO INTERNISTA, HOSPITAL  
UNIVERSITARIO SAN VICENTE FUNDACIÓN, MEDELLÍN, COLOMBIA

UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA  
MEDELLÍN  
2020

**“ASOCIACIÓN ENTRE EL TIEMPO DE INICIO DE VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA EN PACIENTES CON EDEMA PULMONAR CARDIOGÉNICO Y MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN VICENTE FUNDACIÓN. ESTUDIO DE COHORTE RETROSPECTIVA, CON ANÁLISIS DE VARIABLE INSTRUMENTAL”.**

**Resumen:**

**Contexto:** El edema pulmonar cardiogénico (EPC) es una entidad con alta morbi-mortalidad y para su tratamiento se cuenta con múltiples herramientas farmacológicas y médicas, entre ellas la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) sin embargo, no es claro en qué momento de la atención debe iniciarse, para obtener mejores resultados.

**Objetivo:** Evaluar la posible asociación entre el tiempo de inicio de la VMNI desde el ingreso al servicio de urgencias con la mortalidad y el requerimiento de intubación entre pacientes hospitalizados por EPC.

**Metodología:** Se desarrolló un estudio observacional analítico de cohorte retrospectiva. La muestra fue a conveniencia, incluyendo aquellos individuos que consultaron al servicio de urgencias del Hospital Universitario San Vicente Fundación (HUSVF) con diagnóstico de EPC entre enero de 2013 y abril de 2018. A las variables cuantitativas se les calculó porcentajes y rangos, a las variables cualitativas se les calculó frecuencias absolutas y relativas; por último, se realizó una regresión logística analizando OR ajustado entre tiempo de inicio de la intervención y mortalidad, donde se exploró un modelo explicativo, además de usar el método de variables instrumentales (VI) con el objetivo de controlar los posibles factores de confusión y errores de medición.

**Resultados:** De 1517 pacientes preseleccionados, 70 cumplieron los criterios de inclusión y sus características fueron comparadas según el estado vital al alta. En cuanto a los vivos (49 pacientes): promedio de edad 63 años, 34.7 % eran mujeres, 57.1 % tenían el antecedente de neumopatía crónica, 89 % eran hipertensos y en promedio recibieron la intervención a las 10 horas desde el ingreso y 20 % requirieron intubación orotraqueal. Respecto a los muertos (21 pacientes): promedio de edad 74 años, 57.1 % eran mujeres, 57.1 % tenían el antecedente de neumopatía crónica, 90 % eran hipertensos; en promedio recibieron VMNI a las 7 horas desde el ingreso y 62 % requirieron intubación orotraqueal. El tiempo de inicio de VMNI en relación con mortalidad: OR=1.05; IC 95 % = 0.89; 1.24, p 0.499 y el método de VI arrojó un 7 % de proporción absoluta de morir para quienes se identificó un mayor tiempo en el inicio de la VMNI. En cuanto al tiempo de inicio de VMNI y su asociación con la necesidad de intubación endotraqueal no se logró identificar una relación clara (OR= 0.93; IC 95 %= 0.86; 1.01).

**Limitaciones:** Registros incompletos en historias clínicas sobre el uso de modalidad de VMNI, desconocimiento de la etiología de EPC y el tamaño de muestra la cual fue insuficiente para encontrar diferencias significativas, sin embargo, se lograron explorar hipótesis sobre el inicio de VMNI con mortalidad y tasa de intubación orotraqueal.

**Conclusiones:** La estimación puntual establece que el inicio tardío de la VMNI es un factor de riesgo, sin embargo, no se halló asociación estadísticamente significativa, lo que nos sugiere que se requieren de estudios adicionales que permitan confirmar este hallazgo.

## Introducción

### Contexto

El edema pulmonar cardiogénico (EPC) es una condición que conlleva una significativa mortalidad intrahospitalaria que en el caso del infarto agudo de miocardio (IAM) puede ser hasta de 10%, a pesar de su reconocimiento temprano y del gran número de medidas farmacológicas disponibles <sup>1-3</sup>. Una cantidad importante de pacientes requerirán medidas invasivas que garanticen la oxigenación debido a las alteraciones en el intercambio gaseoso y en la dinámica respiratoria desencadenadas por esta condición; para lo cual, como alternativa se plantea el uso de ventilación mecánica no invasiva (VMNI) <sup>4</sup>. Hay dos principales modalidades de VMNI: presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) y ventilación con presión soporte (NIPSV o BPAP). Ambas modalidades parecen ser efectivas en pacientes con EPC mediante la reducción del esfuerzo respiratorio y por consiguiente de las tasas de intubación oro-traqueal (IOT), comparadas con la terapia convencional <sup>5,6</sup>.

Los anteriores resultados contrastan con los obtenidos en el ensayo clínico aleatorizado más grande en el tema que fue publicado en el año 2008 por Gray et al (3-CPO) que incluyó 1069 pacientes con edema pulmonar agudo cardiogénico y acidosis ( $\text{PH} < 7,35$ ) <sup>7</sup>. Los participantes fueron asignados a CPAP, NIPSV o terapia con oxígeno convencional; sin encontrar diferencias en cuanto a las tasas de intubación o la mortalidad en los días 7 y 30, aunque ambas técnicas mejoraron la dificultad respiratoria en forma más rápida que la terapia convencional. Debido a las características de los pacientes (se excluyeron a los pacientes más graves y que potencialmente podrían haberse beneficiado más de la intervención) y que hasta un 20 % de los pacientes no terminaron el tratamiento asignado; consideramos que estos datos no representan de manera fidedigna todo el cuerpo de evidencia en el tema <sup>7</sup>. Otros estudios observacionales y meta-análisis parecen sugerir evidencia a favor del uso de VMNI en este escenario, con aparente reducción de la mortalidad y en la necesidad de intubación oro-traqueal <sup>8-12</sup>.

### Objetivos

La VMNI es una estrategia de tratamiento que no tiene aceptación unánime sobre el impacto en mortalidad; sus beneficios sobre la mecánica respiratoria, sin embargo, si son claros <sup>2,3,13-15</sup>. Por esto, la VMNI es una terapia de segunda línea y en la práctica clínica no hay claridad sobre el momento más adecuado para iniciarla <sup>2,3,16,17</sup>. Partiendo de que puede tener impacto en desenlaces de importancia clínica, nuestro objetivo principal es evaluar la posible asociación entre el tiempo de inicio de la VMNI desde el ingreso al servicio de urgencias con la mortalidad y el requerimiento de intubación entre pacientes hospitalizados por EPC.

## Metodología

### Diseño

Estudio de cohorte retrospectiva, con fuente secundaria de información basada en el registro electrónico de historias clínicas.

## **Entorno**

Se tomaron todos los registros de los pacientes que consultaron al servicio de urgencias del Hospital San Vicente Fundación (Medellín, Colombia) con EPC en el periodo entre enero de 2013 y abril de 2018. El HUSVF es un Hospital de cuarto nivel de atención y centro de referencia en el centro-occidente del país con 610 camas y 112.036 consultas anuales por urgencias <sup>18</sup>.

## **Participantes**

Dado que en el sistema de historias clínicas del hospital no se registra digitalmente la intervención con VMNI, para encontrar los pacientes a incluir en el análisis se realizó la búsqueda tanto en los registros electrónicos como en una lista manual que se lleva en el servicio de urgencias de los pacientes a los que se les administra ventilación mecánica.

En el sistema se buscaron aquellos pacientes en cuya historia clínica se haya registrado el diagnóstico de edema pulmonar agudo, insuficiencia respiratoria aguda o falla cardíaca (códigos CIE-10 J81X, J96, I50) y que hayan sido admitidos a la institución en el periodo comprendido entre 2013 y 2018. Adicionalmente, con el objetivo de facilitar la búsqueda, estos diagnósticos se cruzaron con el uso de infusión de nitroglicerina (asumiendo que los vasodilatadores hacen parte del manejo de primera línea del EPC) o ingreso a unidad de cuidados intensivos. De la lista final de pacientes se seleccionaron solo aquellos que de acuerdo a criterios clínicos e imagenológicos recibieron diagnóstico de edema pulmonar de origen cardiogénico y que recibieron VMNI en las primeras 24 horas de ingreso a la institución.

Por último se buscó en el registro manual (en el que solo habían datos entre los años 2016-2017) cuales pacientes recibieron VMNI bajo el diagnóstico de edema pulmonar de origen cardiogénico, verificando que no se repitieran pacientes encontrados previamente en el sistema.

Finalmente se revisaron las historias de aquellos pacientes con los códigos diagnósticos y que hubieran recibido nitroglicerina, VMNI en urgencias y/o que hayan ingresado a la UCI.

Se excluyeron pacientes menores de 18 años, los que recibieron VMNI luego de las primeras 24 horas desde el ingreso o que fueron intubados desde el inicio de la atención, mujeres en embarazo, quienes tuvieron contraindicaciones para el uso de VMNI como paro cardíaco o respiratorio, encefalopatía grave, hemorragia gastrointestinal grave, inestabilidad hemodinámica, cirugía o traumatismo facial, obstrucción de la vía respiratoria superior, alto riesgo de aspiración o incapacidad para proteger la vía respiratoria e incapacidad para eliminar secreciones. También se excluyeron aquellos en los que se documentó otra enfermedad pulmonar descompensada en forma concomitante como: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), embolia pulmonar, neumotórax, neumonía y otras infecciones respiratorias.

## **Variables**

La variable de exposición principal fue el tiempo de inicio de la VMNI, tomando como tiempo "0" el momento de admisión al servicio de urgencias con diagnóstico de EPC, y

la variable de desenlace principal fue el estado vital del paciente al momento del alta. Como desenlace secundario se exploró necesidad de intubación.

Se consideraron como variables de confusión <sup>19</sup>, de acuerdo con la literatura revisada <sup>20-25</sup>: edad, género femenino, falla cardíaca aguda de novo, episodios previos de descompensación, antecedentes de anemia, EPOC, factor desencadenante reconocido, necesidad de intubación posterior a la VMNI, días en UCI, días de hospitalización, nitrógeno ureico en sangre (BUN) y hemoglobina.

La fuente la información recolectada para la presente investigación fue a partir de la historia clínica electrónica de los pacientes.

### **Sesgos**

El control de sesgos estuvo principalmente ligado a la revisión estricta de la información de las historias clínicas por parte de los investigadores. Para el control de las variables de confusión se llevó a cabo una revisión de la literatura con el fin de cruzar y verificar información sobre el área de estudio, además se realizó una regresión logística múltiple para ajustar las variables respectivas <sup>26</sup>.

Adicionalmente, con el objetivo de mejorar el control de la confusión y la confusión residual, así como el probable “sesgo de confusión por indicación” <sup>27</sup>; se realizó un análisis de variables instrumentales (VI), basado en el supuesto de la existencia de una variable que se asocia con la exposición de interés, en este caso tiempo hasta el inicio de la VMNI, pero no se asocia con el desenlace de mortalidad hospitalaria <sup>28</sup>, por lo que se tomó VI la hora de ingreso a la institución.

### **Tamaño de muestra**

Se revisaron la totalidad de los registros de los pacientes que consultaron al servicio de urgencias del Hospital San Vicente Fundación con diagnóstico de EPC en el periodo entre enero de 2013 y abril de 2018. Se incluyeron en el análisis todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

### **Variables cuantitativas**

Las variables cuantitativas fueron analizadas bajo estadísticas descriptivas tales como: promedios y rangos intercuartílicos y fueron ingresadas a los modelos como variables continuas.

### **Métodos estadísticos**

Para el análisis univariado se describieron distribuciones de frecuencia y porcentuales, así como medias, medianas y medidas de dispersión para variables cuantitativas.

Para el análisis multivariado se realizó una regresión logística múltiple, con la mortalidad al alta hospitalaria como variable dependiente y como variables independientes la exposición principal en horas y las variables consideradas potenciales confusoras. Los resultados se presentan como Odds Ratio (OR) con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. Así mismo, se realizó una segunda regresión logística

simple de carácter exploratorio, con la necesidad de intubación como variable dependiente y el tiempo de inicio de la VMNI como variable independiente

Adicionalmente, para el análisis de variables instrumentales (VI), se midió la variable hora de ingreso a la institución como hora militar, y se utilizó el método de mínimos cuadrados en dos estados (2SLS) <sup>29</sup>.

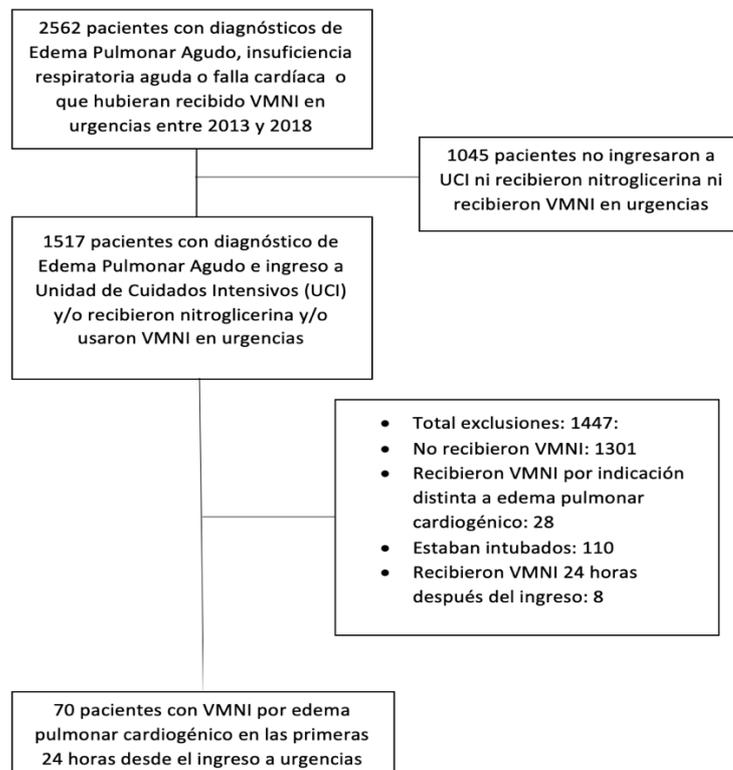
Se incluyeron en el análisis solo aquellos pacientes con el 100% de los datos diligenciados y la información fue analizada con la ayuda del paquete estadístico STATA Stata 16, StataCorp, 4905 Lakeway Drive, College Station, Texas 77845 USA.

## Resultados

### Participantes

La muestra inicial correspondió a 2562 individuos que tenían el diagnóstico de edema pulmonar agudo, insuficiencia respiratoria aguda o falla cardíaca entre los años 2013 y 2018 o que hubiesen recibido VMNI en el servicio de urgencias. De estos seleccionamos 1517 pacientes ya que habían recibido nitroglicerina y/o ingresaron a la UCI. Luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión quedaron 70 pacientes para el análisis final (Figura 1).

Figura 1



### Datos descriptivos

Las características clínicas más relevantes y los desencadenantes más frecuentes de EPC, según el estado vital al alta se observan en la Tabla 1.

**Tabla 1. Características de los pacientes, según estado vital al alta\***

<b>Característica</b>	<b>Vivos (n = 49)</b>	<b>Muertos (n = 21)</b>
Edad- años	63 (22-87)	74 (40-84)
Masculino	17 (34.7)	9 (42.9)
Femenino	32 (65.3)	12 (57.1)
<b>Antecedentes</b>		
Anemia	12 (24.5)	4 (19)
Fibrilación auricular	6 (12.2)	2 (9.5)
EPOC	28 (57.1)	12 (57.1)
Enfermedad coronaria	8 (16.3)	8 (38.1)
ECV	2 (4.1)	1 (4.8)
Diabetes mellitus	17 (34.7)	6 (28.6)
Hipertensión arterial	43 (89)	19 (90)
Tiempo de falla cardíaca		
Crónica	16 (32.7)	6 (28.6)
De novo	33 (67.3)	15 (71.4)
<b>Factor desencadenante</b>		
Isquemia	16 (33)	7 (33)
Hipertensión arterial	13 (26)	1 (4.8)
Anemia	1 (2)	1 (4.8)
Infección	12 (24.5)	7 (33)
Nefropatía	5 (10)	3 (14.3)
TSV	1 (2)	1 (4.8)
No adherencia al tratamiento	1 (2)	0
Insuficiencia aórtica	0	1 (4.8)

*EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ECV: enfermedad cerebrovascular. TSV: taquicardia supraventricular.*

*\*Las variables se presentan como promedio (mínimo-máximo) y valores absolutos (porcentaje), según la distribución de los datos.*

Las características de la intervención, los datos de laboratorio al ingreso y los desenlaces principales, según el estado vital al alta, pueden encontrarse en la Tabla 2.

**Tabla 2. Intervenciones y desenlaces según estado vital al alta\***

<b>Intervención</b>	<b>Vivos (n = 49)</b>	<b>Muertos (n = 21)</b>
Tiempo de inicio de VMNI - horas	10 (1-24)	7 (1-23)
Recibió diurético	41 (84)	19 (90)
Dosis de diurético - mg	51 (10-150)	52 (10-160)
<b>Datos al ingreso</b>		
Hemoglobina - g/dL	13 (8-17)	13 (7-17)
Nitrógeno ureico - mg/dL	33 (6-93)	27 (10-69)
Fracción de eyección (%)	53 (14-80)	50 (10-83)
Disfunción diastólica	42 (85)	18 (85)
<b>Desenlaces</b>		
TOT	10 (20)	13 (62)
Tiempo de estancia en UCI-días	12 (1-75)	11 (2-34)
Tiempo de estancia hospitalaria total	19 (2-98)	11 (1-34)
<b>Eventos adversos</b>		
Ansiedad	1 (2)	2 (9.5)
Inestabilidad hemodinámica	6 (12)	5 (23.8)
Intolerancia	1 (2)	1 (4.8)

*VMNI: ventilación mecánica no invasiva. g/dL: gramos por decilitro. mg/dL: miligramos por decilitro. TOT: Tubo orotraqueal. UCI: Unidad de cuidados intensivos.*

*\*Las variables se presentan como promedio (mínimo-máximo) y valores absolutos (porcentaje), según la distribución de los datos*

### Resultados principales

El tiempo de inicio de VMNI, medido en horas desde el ingreso al servicio de urgencias en relación con la mortalidad intrahospitalaria luego del análisis crudo arrojó un OR = 0.93; IC 95 % = 0.85; 1.014. Luego del ajuste por variables de confusión se encontró que cada hora de retraso en el inicio de la VMNI se asoció con un incremento del 5% en la mortalidad (OR=1.05; IC 95 % = 0.89; 1.24) siendo no significativa estadísticamente. También encontramos otras variables que pueden asociarse con mayor mortalidad, aunque no significativamente: la edad, un primer evento de falla cardíaca, la historia de episodios de descompensación de falla cardíaca y la necesidad de intubación luego de haber recibido VMNI. Por otro lado sugieren ser elementos protectores para mortalidad pero sin asociación significativa el género femenino, el antecedente de anemia, la historia de neumopatía crónica, el reconocimiento del desencadenante de EPC, el valor de nitrógeno ureico y de hemoglobina mayores al ingreso (Tabla 3).

**Tabla 3. Análisis multivariado para mortalidad hospitalaria según el tiempo de inicio de la VMNI**

Variable	Regresión logística múltiple OR (IC 95 %)	Valor de p
Tiempo de inicio de la VMNI (por cada hora de diferencia)	1.05 (0.89-1.24)	0.499
Edad (por cada año)	1.10 (1.00-1.22)	0.045
Género femenino	0.48 (0.06-3.44)	0.469
Evolución aguda de la falla cardíaca	1.74 (0.06-47.41)	0.743
Episodios previos de descompensación	2.67 (0.06-102.53)	0.597
Antecedente de anemia	0.10 (0.003-2.96)	0.186
EPOC	0.74 (0.07-7.61)	0.801
Factor desencadenante reconocido	0.91 (0.54-1.55)	0.749
Necesidad de intubación posterior a la VMNI	2.47 (0.28-21.31)	0.409
Días en UCI	1.60 (1.09-2.35)	0.015
Días de hospitalización	0.59 (0.40-0.87)	0.009
BUN	0.97 (0.92-1.03)	0.401
Hemoglobina	0.72 (0.43-1.18)	0.194

*VMNI: ventilación mecánica no invasiva. OR: Odds ratio. IC: intervalo de confianza. UCI: unidad de cuidados intensivos. BUN: nitrógeno ureico sanguíneo.*

### Otros análisis

En cuanto al tiempo de inicio de VMNI y su asociación con la necesidad de intubación endotraqueal, no se halló una asociación clara (OR= 0.93; IC 95 %= 0.86; 1.01).

El análisis con la variable instrumental de hora de ingreso al hospital sugiere un aumento en el riesgo absoluto de morir de un 7 %, por cada hora de diferencia en el inicio de la VMNI (DR= 0.07; IC 95 %= -0.44; 0.56).

## **Discusión**

### **Resultados principales**

Los resultados de este estudio observacional sugieren un aumento de la mortalidad con el retardo en el inicio de la VMNI desde el ingreso al servicio de urgencias en pacientes con EPC, desde un 5 % por cada hora de retraso en el análisis de regresión logística, a un 7 % con el análisis de VI. El retraso del inicio de la intervención no se relacionó con mayor necesidad de intubaciones orotraqueales.

### **Limitaciones**

Este estudio tiene algunas limitaciones que son inherentes a los estudios de tipo observacional y retrospectivo. Entre estas se encuentra: la falta de datos en varias de las historias, la asignación errónea del diagnóstico de EPC, la falta de claridad en las causas precipitantes de EPC y como aspecto más relevante en este estudio en particular, los datos sobre el inicio de la VMNI fueron tomados a partir de la hora en que se realizó el registro en la historia clínica. Para tratar de evitar al máximo que esto afectara los resultados finales del estudio se realizó un recolección estricta de la información a partir de la historia clínica del paciente y no solo de la impresión diagnóstica al momento del ingreso, de esta forma fue posible evitar incluir en el análisis a pacientes con otros diagnósticos y conservar la rigurosidad en cuanto a los criterios de inclusión y exclusión. Por otra parte, en la evaluación de intervenciones en estudios observacionales es posible que se presente el riesgo de “confusión por indicación”<sup>30</sup> que señala que los pacientes con peor pronóstico son los de mayor probabilidad de recibir la terapia en estudio; este sesgo se intentó minimizar por medio del análisis de variables instrumentales; mientras que el análisis de regresión logística buscó controlar al máximo las variables de confusión, así no podemos descartar la confusión residual ni el sub-ajuste por problemas del tamaño de muestra. Algunas variables como la frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno o los gases arteriales desde el ingreso pueden influir en el tiempo de inicio de la VMNI, otra limitación de este estudio fue que no se obtuvieron estos datos.

La falta de significado estadístico en la asociación del retraso en el inicio de la VMNI con el desenlace primario podría ser explicable por varias razones, entre ellas el tamaño de la muestra, la naturaleza retrospectiva del estudio, la selección de los pacientes basados en el código CIE 10 e incluso la falta de exploración de algunas variables como ya se mencionó.

### **Interpretación**

La plausibilidad biológica de la intervención radica en la reducción del esfuerzo respiratorio y sus efectos hemodinámicos en pacientes con EPC<sup>4,13,31</sup>. Respecto a

impacto clínico en mortalidad y reducción de intubación orotraqueal existen dos tendencias: por un lado, en las guías colombianas y de la Sociedad Europea de Cardiología (SEC) de falla cardíaca <sup>2,15</sup>, la recomendación de VMNI en EPC es para la mejoría de disnea y acidemia que no respondan a las medidas del manejo convencional y desestiman el uso rutinario de VMNI en EPC, ya que no encontraron impacto en mortalidad, aunque la guía SEC sugiere que puede reducir la necesidad de intubación y tasas de mortalidad (recomendación clase IIa: hay evidencia conflictiva y/o divergencia de la opinión pero el peso de la opinión está a favor de su eficacia). La otra tendencia en la literatura está representada por las recomendaciones de las guías NICE, la sociedad europea de urgencias y algunos metaanálisis <sup>3,10,32,33</sup> que recomiendan el uso de VMNI por sus efectos sobre la reducción de la mortalidad. En el metaanálisis de Weng et al del 2010 se encontró que CPAP redujo la mortalidad (riesgo relativo (RR)=0.64; IC 95%=0.44; 0.92) al igual que la necesidad de intubación (RR= 0.44; IC 95%= 0.32; 0.60) <sup>10</sup>. En un reciente metaanálisis de Cochrane también se ha documentado que la VMNI reduce la mortalidad (RR= 0.65; IC 95 %= 0.51; 0.82) y la necesidad de intubación (RR= 0.49; IC 95 %= 0.38; 0.62) con un número necesario a tratar (NNT) de 17 (con rango entre 12 y 32) <sup>33</sup>. Es muy interesante anotar que ambas tendencias provienen del mismo cuerpo de evidencia <sup>3,10,15,33</sup> siendo que el metaanálisis de Weng, las guías NICE, las guías europeas y las guías colombianas comparten los mismos estudios para su interpretación y la diferencia en la generación de recomendaciones radica en el peso que se le da a los ensayos clínicos (principalmente 3-CPO) lo que explica las posiciones a favor y en contra de la intervención sobre la mortalidad. El metaanálisis de Cochrane de 2019 se propone resolver esta polémica y comparte 16 de sus 24 estudios con las fuentes de literatura previas (incluyendo 3-CPO y otros 9 ensayos clínicos de alta calidad) dándonos como resultado que a pesar de que la evidencia no es de alta calidad (predominan los sesgos en cegamiento, reporte y seguimiento) la VMNI si reduciría la mortalidad en EPC, incluyendo el ámbito de urgencias y de la unidad de cuidados intensivos. Por lo anterior consideramos que la evidencia más reciente corrobora el impacto de VMNI sobre mortalidad, a pesar de que las guías locales no lo hagan y esto fundamenta el estudiar factores que intervengan o modifiquen esta asociación, como lo es la temporalidad.

Nuestro trabajo es el primero en estudiar la relación entre el tiempo de inicio de la VMNI desde el ingreso al servicio de urgencias y la mortalidad. No encontramos ningún estudio que haya abordado el impacto del retraso en la VMNI, y las guías de práctica clínica contienen recomendaciones dispares sobre el momento adecuado de iniciarla <sup>2,3,13,15</sup>. Aún es poca la literatura en la que indican la intervención desde el ámbito pre hospitalario y/o al inicio de la atención en urgencias <sup>3,32</sup>.

Así como en síndrome coronario agudo el concepto de la terapia guiada por tiempo es fundamental, parece que los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos de la falla cardíaca aguda (FCA) van en la misma dirección <sup>32</sup>, de allí la importancia de evitar los retrasos en su instauración por sus efectos en mortalidad y otros desenlaces adversos. Un estudio que exploró el impacto del tiempo de las intervenciones médicas en EPC, fue el estudio de tiempo a inicio de furosemida en 2017, donde se comparó la mortalidad intra hospitalaria en pacientes con FCA quienes recibieron terapia diurética de manera temprana definida como menor de 60 minutos desde el ingreso versus los que

la recibieron en forma tardía <sup>34</sup>. Se encontró una reducción de la mortalidad en el grupo de terapia temprana, 2.3 % vs 6 %, con un OR = 0.39 (IC 95 % = 0.20; 0.76) <sup>34</sup>.

El estudio de Plaisance et al abordó los efectos del CPAP como primera línea de tratamiento pre hospitalario de EPC, encontrando que los expuestos en la intervención de los primeros 15 minutos de atención (grupo de terapia temprana) presentaron menos disnea, menos acidosis y alcanzaban mejores índices de oxigenación que aquellos que sólo recibieron tratamiento farmacológico (grupo tardío) en el mismo tiempo, seguido por CPAP 15 minutos después <sup>35</sup>. Como desenlaces secundarios, la mortalidad en el grupo de terapia temprana fue menor (OR = 0.22; IC 95 % = 0.04; 1.0), al igual que la necesidad de intubación orotraqueal (OR = 0.30; IC 95 % = 0.09; 0.89) <sup>35</sup>. En nuestro estudio quisimos analizar el aumento de la mortalidad con el retraso de la intervención como desenlace principal, mientras que en el estudio de Plaisance la mortalidad no era un desenlace principal, sin embargo, se encontró una reducción importante con el inicio de la VMNI tan temprano como 15 minutos. Estos datos deben interpretarse a la luz de los factores propios de cada estudio, como las cointervenciones y la gravedad de la presentación.

A pesar de las limitaciones ya descritas y la falta de significado estadístico, consideramos que nuestros resultados sugieren una asociación desfavorable entre el retraso en el inicio de la VMNI y la mortalidad intrahospitalaria, con un posible incremento entre 5 y 7 % en la mortalidad por cada hora de retraso. A pesar de lo anterior consideramos que se requerirían más estudios con metodologías diferentes para corroborar estos resultados. Por último, identificamos una gran variabilidad en la forma en la que se administra el tratamiento farmacológico en EPC, tanto en las dosis de diuréticos como en el uso de venodilatador, de lo que se desprende un llamado de atención sobre la aplicación de los protocolos de práctica clínica en nuestra institución.

### **Generalizabilidad**

Consideramos que nuestros resultados pueden ayudar a facilitar la decisión sobre el uso temprano de VMNI en pacientes con EPC en el servicio de urgencias que sean mayores de 18 años, en quienes no tengan contraindicaciones para su uso, no sean gestantes ni se sospeche una neumopatía aguda o crónica. La población de estudio puede no representar a pacientes por fuera de nuestra región o del nivel de complejidad de nuestra institución.

### **Conclusión**

Los efectos de las estrategias de VMNI en el contexto de EPC sobre los desenlaces de mortalidad y requerimiento de intubación orotraqueal aún no son concluyentes, aunque la evidencia más reciente sugiere su beneficio <sup>2,3,10,15,32,33</sup>. En el presente estudio de cohorte observacional retrospectiva los resultados sugieren un aumento de la mortalidad no significativo estadísticamente entre 5 y 7 % por cada hora de retraso en el inicio de la intervención, sin embargo, consideramos que hace falta explorar este panorama y así generar evidencia concluyente.

## Referencias bibliográficas

1. Marteles MS, Urrutia A. Formas de presentación de la insuficiencia cardíaca aguda: edema agudo de pulmón y shock cardiogénico. *Med Clin (Barc)*. 2014;142:14-9.
2. Ponikowski A del G de TP, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. *Rev Española Cardiol*. 2016;69:1167.e1-1167.e85.
3. (UK) NCGC. Acute Heart Failure. National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014.
4. Masip J, Peacock WF, Price S, Cullen L, Martin-Sanchez FJ, Seferovic P, et al. Indications and practical approach to non-invasive ventilation in acute heart failure. *Eur Heart J*. 2017.
5. Ho KM, Wong K. A comparison of continuous and bi-level positive airway pressure non-invasive ventilation in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. *Crit Care*. 2006;10:R49.
6. Collins SP, Mielniczuk LM, Whittingham HA, Boseley ME, Schramm DR, Storrow AB. The use of noninvasive ventilation in emergency department patients with acute cardiogenic pulmonary edema: a systematic review. *Ann Emerg Med*. 2006;48:260-9, 269.e1-4.
7. Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J, et al. Noninvasive Ventilation in Acute Cardiogenic Pulmonary Edema. *N Engl J Med*. 2008;359:142-51.
8. Tables A. Review *Annals of Internal Medicine* Meta-analysis: Noninvasive Ventilation in Acute Cardiogenic Pulmonary 2009.
9. Vital FMR, Ladeira MT, Atallah AN. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. 2013:CD005351.
10. Weng C-L, Zhao Y-T, Liu Q-H, Fu C-J, Sun F, Ma Y-L, et al. Meta-analysis: Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med*. 2010;152:590-600.
11. Park M, Sangean MC, Volpe M de S, Feltrim MIZ, Nozawa E, Leite PF, et al. Randomized, prospective trial of oxygen, continuous positive airway pressure, and bilevel positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Crit Care Med*. 2004;32:2407-15.
12. Mehta S, Al-Hashim AH, Keenan SP. Noninvasive ventilation in patients with acute cardiogenic pulmonary edema. *Respir Care*. 2009;54:186-97.
13. Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J*. 2017;50:1602426.
14. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:776-803.
15. MinSalud-Colombia. Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la falla cardíaca en población mayor de 18 años clasificación B, C y D. MinSalud-Colombia. 2015.
16. Cleland JGF, Yassin AS, Khadjooi K. Acute heart failure: focusing on acute cardiogenic pulmonary oedema. *Clin Med*. 2010;10:59-64.
17. Assaad S, Kratzert WB, Shelley B, Friedman MB, Perrino A. Assessment of

- Pulmonary Edema: Principles and Practice. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;0.
18. Algunas cifras relevantes de nuestros hospitales en 2016 s. f.
  19. Gordis L. *Epidemiología.* Elsevier; 2005.
  20. Tarvasmäki T, Harjola V-P, Nieminen MS, Siirilä-Waris K, Tolonen J, Tolppanen H, et al. Acute heart failure with and without concomitant acute coronary syndromes: patient characteristics, management, and survival. *J Card Fail.* 2014;20:723-30.
  21. Conte P Le, Coutant V, N'Guyen JM, Baron D, Touzé MD, Potel G. Prognostic factors in acute cardiogenic pulmonary edema. *Am J Emerg Med.* 1999;17:329-32.
  22. Figueras J, Bañeras J, Peña-Gil C, Barrabés JA, Palomares JR, Dorado DG. Hospital and 4-year mortality predictors in patients with acute pulmonary edema with and without coronary artery disease. *J Am Heart Assoc.* 2016;5.
  23. Rohde LE, Goldraich L, Polanczyk CA, Borges AP, Biolo A, Rabelo E, et al. A Simple Clinically Based Predictive Rule for Heart Failure In-Hospital Mortality. *J Card Fail.* 2006;12:587-93.
  24. Aronson D, Mittleman MA, Burger AJ. Elevated blood urea nitrogen level as a predictor of mortality in patients admitted for decompensated heart failure. *Am J Med.* 2004;116:466-73.
  25. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: A report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) database. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:76-84.
  26. Londoño JL. *Metodología de la investigación.* vol. 39. 2008.
  27. Greenland S. An introduction to instrumental variables for epidemiologists. *Int J Epidemiol.* 2000;29:722-9.
  28. María Muñoz A, Darío Giraldo N, Jaimes F. *Ronda clínica y epidemiológica. Uso de variables instrumentales en investigación médica.* vol. 26. 2013.
  29. Baum CF, Schaffer ME, Stillman S. Instrumental Variables and GMM: Estimation and Testing. *Stata J Promot Commun Stat Stata.* 2003;3:1-31.
  30. Kyriacou DN, Lewis RJ. Confounding by indication in clinical research. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016;316:1818-9.
  31. Vital FM, Ladeira MT, Atallah ÁN. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2013.
  32. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, et al. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: A consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:544-8.
  33. Berbenetz N, Wang Y, Brown J, Godfrey C, Ahmad M, Vital FM, et al. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019:CD005351.
  34. Matsue Y, Damman K, Voors AA, Kagiya N, Yamaguchi T, Kuroda S, et al. Time-to-Furosemide Treatment and Mortality in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:3042-51.
  35. Plaisance P, Pirracchio R, Berton C, Vicaut E, Payen D. A randomized study of

out-of-hospital continuous positive airway pressure for acute cardiogenic pulmonary oedema: physiological and clinical effects. *Eur Heart J.* 2007;28:2895-901.