

**VALOR PREDICTOR DEL COCIENTE SATURACIÓN HEMOGLOBINA/FiO₂
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INSUFICIENCIA RESPIRATORIA
AGUDA DEBIDA A NEUMONÍA TRATADOS CON VENTILACIÓN NO
INVASIVA**

**PREDICTIVE VALUE OF THE PULSE OXIMETRIC
SATURATION/FRACTION OF INSPIRED OXYGEN RATIO IN PEDIATRIC
PATIENTS WITH ACUTE RESPIRATORY FAILURE DUE TO PNEUMONIA
TREATED WITH NON-INVASIVE VENTILATION**

Daniel Palanca Arias



Universidad de Cantabria

Facultad de Medicina

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

2014

Memoria presentada por el licenciado
D. Palanca Arias
para optar al grado de Doctor en Medicina

Daniel Palanca Arias

Esta Tesis Doctoral ha sido dirigida por:

Prof. Dr. Domingo González-Lamuño Leguina.

*Departamento de Pediatría Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.
Universidad de Cantabria. España.*

Dr. Martí Pons Òdena.

*Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Sant Joan Déu. Barcelona.
Universidad de Barcelona. España.*

DEDICATORIA

A Toya, Danito y su hermana/o futuro: mis valores predictores de éxito en la vida.

A todos los niños enfermos que llevan la enfermedad con tanta dignidad y son un ejemplo de comportamiento ante una situación desfavorable.

AGRADECIMIENTOS

A todos aquellos profesionales que han contribuido a la elaboración de la presente Tesis Doctoral, mediante diferentes aportaciones terapéuticas, la recogida de datos y el cuidado e interés en el niño enfermo.

A mi director, Marti Pons, por enseñarme, apoyarme y hacerme crecer en mi carrera profesional, siendo un gran amigo con el que he compartido muchos momentos de trabajo y ocio, que ha visto crecer a mi familia y apostar por ella desde el inicio. A la familia Pons-Grífols, por acogerme en su casa en varias estancias catalanas.

A mi Tutor Domingo González-Lamuño por despertar en mí un interés científico y enseñarme a buscar la etiología de los signos y síntomas en la pediatría, así como a tener una visión crítica a la hora de afrontar los trabajos médicos.

A Vicent por estar allí siempre dispuesto a enseñarnos y resolvernos las dudas estadísticas así como la orientación clínica sobre el tema. A Sergio, por estar siempre dispuesto a resolver cualquier duda estadística y revisar la Tesis con tanta dedicación.

Al Grupo de Trabajo Respiratorio y todos los profesores que despertaron en mi el interés por los Cuidados Intensivos Pediátricos, a través de sus Cursos y Talleres.

En especial, a Ares Rocañin y Robert Carreras por su dedicación en la recogida de datos que han sido de gran utilidad no sólo para mi Tesis Doctoral sino para diversos tipos de estudios.

A Ana por su colaboración artística con la portada de la Tesis Doctoral.

A mis padres, hermanos y amigos, por su apoyo e inversión en mi futuro profesional.

A mis suegros, en especial a Marivi Boldova por cuidar de Danito durante la elaboración final del trabajo.

ÍNDICE

Índice

1. JUSTIFICACIÓN	1
2. INTRODUCCIÓN	5
2.1. FRACASO RESPIRATORIO AGUDO	7
2.1.1. Tipos de fracaso respiratorio agudo	7
2.1.2. El cociente paO_2/FiO_2 (PF)	7
2.1.3. Lesión pulmonar aguda (LPA) – Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)	9
2.2. FISIOLÓGÍA PULMONAR (NEUMONÍA Y OXIGENACIÓN)	13
2.2.1. La neumonía	13
2.2.2. La oxigenación y los factores que influyen sobre ella	14
2.3. MONITORIZACIÓN NO INVASIVA	17
2.3.1. La pulsioximetría	17
2.3.2. El cociente SF	19
2.3.2.1. Historia y evolución del cociente SF	19
2.3.2.2. Relación del cociente SF con las escalas clínicas	24
2.4. VENTILACIÓN NO INVASIVA	25
2.4.1. Definición de la ventilación no invasiva	25
2.4.2. Material de ventilación no invasiva: interfases, respiradores, modalidades.	25
2.4.2.1. Interfases	25
2.4.2.2. Respiradores	26
2.4.2.2.1. Respiradores específicos de ventilación no invasiva	26
2.4.2.2.2. Respiradores convencionales con módulo de Ventilación no invasiva	26
2.4.2.3. Dispositivos	27
2.4.2.4. Tubuladuras	27
2.4.3. Indicaciones de ventilación no invasiva en el paciente agudo.	27
2.4.3.1. Ventilación no invasiva en el FRA hipoxémico en adultos.	27

Índice

2.4.3.2. Ventilación no invasiva en el FRA hipoxémico en Pediatría	30
2.4.4. Factores predictores de fracaso de la ventilación no invasiva	33
2.4.5. Otras indicaciones de la ventilación no invasiva (electiva, fracaso y otras)	36
2.5. SISTEMAS DE PUNTUACIÓN CLÍNICOS – “SCORES” EN UCIP	38
2.5.1. Escalas de valoración general	38
2.5.2. Escalas de valoración específica por órgano o enfermedad	39
2.5.3. Escalas pronósticas de valoración general	40
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	43
3.1. Hipótesis	45
3.2. Objetivos	46
4. MATERIAL Y MÉTODOS	49
4.1. TIPO DE DISEÑO	51
4.2. FASES DEL ESTUDIO	51
4.2.1. Fase de recogida de información	51
4.2.2. Fase de estudio de intervención	51
4.2.3. Fase de análisis	51
4.3. POBLACIÓN A ESTUDIO (SUJETOS)	51
4.3.1. Descripción de la muestra. Período de estudio	51
4.3.2. Criterios de inclusión y exclusión	52
4.3.3. Método de muestreo	53
4.3.4. Cálculo del tamaño muestral	54
4.3.5. Procedencia de los sujetos (ámbito)	58
4.4. MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS	61
4.4.1. Entrada y gestión informática de los datos	61
4.5. METODOLOGÍA DE APLICACIÓN DE LA VENTILACIÓN NO INVASIVA	61

Índice

4.5.1. Material y Técnicas de aplicación de ventilación no invasiva:	61
4.5.1.1. Interfases	61
4.5.1.2. Respiradores	63
4.5.1.3. Protocolo de estrategia ventilatoria	65
4.5.2. Complementos a la ventilación no invasiva	70
4.5.2.1. Sedación	70
4.5.2.2. Alimentación	70
4.5.2.3. Monitorización	70
4.6. VARIABLES: DATOS RECOGIDOS	71
4.6.1. Variables a estudiar	71
4.6.1.1. Variables independientes	71
4.6.1.2. Variables calculadas	72
4.6.1.3. Variables resultado	74
4.6.2. Análisis de los subgrupos	74
4.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS	74
4.7.1. Análisis estadístico descriptivo	74
4.7.2. Análisis estadístico analítico	75
4.7.2.1. Estudio bivalente	75
4.7.2.2. Análisis multivalente	76
4.8. ASPECTOS ÉTICOS	77
5. RESULTADOS	79
5.1. ESTUDIO DE LA COHORTE GENERAL	81
5.1.1. Estadística descriptiva de la cohorte general	81
5.1.1.1. Análisis según éxito o fracaso de la ventilación no invasiva	86
5.1.1.2. Análisis del fracaso de la ventilación no invasiva. Causas del fracaso y tipo de fracaso	88
5.1.1.3. Análisis del material utilizado	89
5.1.1.3.1. Análisis de las interfases	89
5.1.1.3.2. Análisis de los respiradores	90

Índice

5.1.1.3.3. Análisis de las modalidades de ventilación.	90
5.1.1.4. Análisis de la duración de la ventilación no invasiva y de la estancia en UCIP y estancia hospitalaria	90
5.1.1.5. Análisis de la sedación en ventilación no invasiva	91
5.1.1.6. Análisis de la evolución de los parámetros gasométricos	91
5.1.1.7. Análisis de los estudios radiológicos	92
5.1.1.8. Análisis de las complicaciones y contraindicaciones	92
5.1.1.9. Análisis de la mortalidad atribuible a la ventilación no invasiva	93
5.1.2. Estadística analítica de la cohorte general	93
5.1.2.1. Análisis multivariable de los factores predictores de fracaso de la ventilación no invasiva	93
5.1.2.2. Análisis de supervivencia en la cohorte general.	96
5.2. ESTUDIO DE LA COHORTE GENERAL SEGÚN CLASIFICACIÓN SDRA	99
5.2.1. Estadística descriptiva de la cohorte general según la clasificación SDRA	99
5.2.1.1. Características previas de los pacientes según clasificación SDRA	102
5.2.1.2. Análisis según los parámetros ventilatorios administrados	102
5.2.1.3. Análisis de la evolución de los parámetros clínicos	105
5.2.1.4. Análisis de la duración de la ventilación no invasiva	110
5.2.1.5. Análisis de la estancia en UCIP	111

Índice

5.2.1.6. Análisis de la estancia hospitalaria	114
5.2.2. Estadística analítica de la cohorte general según clasificación SDRA	117
5.2.2.1. Análisis multivariable de factores predictores de fracaso de la ventilación no invasiva entre ambos grupos (SDRA/No SDRA)	117
5.3. ANÁLISIS DE LA COHORTE GENERAL SEGÚN GRUPO DE EDAD	118
5.3.1. Estadística descriptiva de la cohorte general según grupo de edad	118
5.3.1.1. Análisis de la supervivencia de la agrupación menor de 6 meses/6-12 meses/12-24 meses/>72meses	118
5.3.1.2. Análisis de la supervivencia de la agrupación mayor/menor de 36 meses.	119
5.3.2. Estadística analítica de la cohorte general según grupo de edad (mayor/menor de 36 meses)	119
5.3.2.1. Análisis multivariable de los factores predictores de fracaso de la ventilación no invasiva en la cohorte general según grupo de edad (mayor/menor de 36 meses)	120
5.4 ESTADÍSTICA ANALÍTICA DE LA COHORTE GENERAL SEGÚN INMUNODEPRIMIDOS	121
5.5. ESTADÍSTICA ANALÍTICA DE LA COHORTE GENERAL SEGÚN EL TIPO DE FRACASO	122
5.6. FACTORES PREDICTORES PARA EL FRACASO DE LA VENTILACIÓN NO INVASIVA	124
6. DISCUSIÓN	125
6.1. DISCUSIÓN DE LA METODOLOGÍA	127
6.2. DISCUSIÓN DEL ESTUDIO DE LA COHORTE GENERAL	129
6.2.1. Estadística descriptiva de la cohorte general	129
6.2.1.1. Características de los pacientes	130

Índice

6.2.1.2. Análisis del fracaso de la ventilación no invasiva. Causas y tipo de fracaso	132
6.2.1.3. Material utilizado	133
6.2.1.4. Pruebas complementarias	136
6.2.1.5. Complicaciones y contraindicaciones sobrevenidas	138
6.2.1.6. Mortalidad atribuible a la ventilación no invasiva	139
6.2.1.7. Estancia en UCIP y hospitalaria. Duración de la ventilación no invasiva	139
6.2.2. Estadística analítica de la cohorte general	140
6.2.2.1. Análisis multivariable de los factores predictores de fracaso de la ventilación no invasiva	140
6.2.2.2. Análisis de supervivencia en la cohorte general.	142
6.3. DISCUSIÓN DEL ANÁLISIS SEGÚN CLASIFICACIÓN SDRÁ	143
6.3.1. Estadística descriptiva de la cohorte general según la clasificación SDRÁ	143
6.3.1.1. Características previas de los pacientes según clasificación SDRÁ	143
6.3.1.2. Análisis según los parámetros ventilatorios administrados	143
6.3.1.3. Análisis de la evolución de los parámetros clínicos	144
6.3.1.4. Análisis de la duración de la ventilación no invasiva	145
6.3.1.5. Análisis de la estancia en UCIP	145
6.3.1.6. Análisis de la estancia hospitalaria	145
6.3.2. Estadística analítica de la cohorte general según clasificación SDRÁ	146

Índice

6.3.2.1. Análisis multivariable de factores predictores de fracaso de la ventilación no invasiva según grupos SDRA	147
6.4. DISCUSIÓN DEL ANÁLISIS DE LA COHORTE GENERAL SEGÚN GRUPO DE EDAD	147
6.4.1. Estadística descriptiva de la cohorte general según grupo de edad	147
6.4.1.1. Análisis de la supervivencia de la agrupación menor de 6 meses/6-12 meses/12-24 meses/>72 meses	148
6.4.1.2. Análisis de la supervivencia de la agrupación mayor/menor de 36 meses	148
6.4.2. Estadística analítica de la cohorte general según grupo de edad (mayor/menor de 36 meses)	148
6.4.2.1. Análisis multivariable de los factores predictores de fracaso de la ventilación no invasiva en la cohorte general según grupo de edad (mayor/menor de 36 meses)	148
6.5 ESTADÍSTICA ANALÍTICA DE LA COHORTE GENERAL SEGÚN INMUNODEPRIMIDOS	149
6.6. ESTADÍSTICA ANALÍTICA DE LA COHORTE GENERAL SEGÚN EL TIPO DE FRACASO	150
6.7. FACTORES PREDICTORES PARA EL FRACASO DE LA VENTILACIÓN NO INVASIVA	151
6.8. DISCUSIÓN DE LA METODOLOGÍA ESTADÍSTICA	154
6.9. FORTALEZAS DEL ESTUDIO	155
6.10. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	157
6.11. APLICACIÓN PRÁCTICA DEL ESTUDIO RELEVANCIA E IMPLICACIONES CLÍNICAS	164
7. CONCLUSIONES	169
8. RESUMEN	173
9. BIBLIOGRAFÍA	177

Índice

10. ANEXOS	199
11. ABREVIATURAS Y DEFINICIONES	205

1. JUSTIFICACIÓN

1. JUSTIFICACIÓN

El fracaso respiratorio agudo (FRA) es una de las principales causas de ingreso en las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIPs). Los episodios de FRA debido a neumonía que requieren ingreso en dichas Unidades entrañan un riesgo y una morbimortalidad añadida. En aquellos pacientes que ingresan en UCIP con FRA, uno de los pilares del tratamiento de la neumonía junto con la antibioterapia es el soporte respiratorio. En este sentido, en los últimos años ha aumentado significativamente el uso de la ventilación no invasiva (VNI) en el paciente pediátrico como paso previo a medidas más agresivas o con más complicaciones como la intubación. Diferentes estudios han demostrado su eficacia en los dos tipos de FRA, tipo 1 o hipoxémico, y tipo 2 o hipercápnico. Sin embargo, son varios los trabajos que afirman que los pacientes con FRA hipoxémico son más propensos a presentar fracaso con la VNI, tanto en la población adulta como pediátrica.

Disponemos de algunos índices o escalas clínicas que proporcionan una valoración objetiva, tanto en el momento inicial como posteriormente, de la gravedad de la patología respiratoria y que permiten orientar la toma de decisiones clínicas. Estos recursos, sumados a la experiencia clínica y a otros datos de laboratorio y radiológicos, son de utilidad en la toma de decisiones hacia medidas invasivas como la intubación, o por el contrario, en insistir e intensificar otras terapias menos invasivas como la VNI. Aún así, no es siempre una tarea fácil, y por ello, se han descrito hasta el momento en la bibliografía, algunos factores predictores de éxito o de fracaso, que pueden ser un complemento de apoyo en la evolución de un paciente, en el que se inicia la VNI. El hecho de que la mayoría de estas variables puedan ser medidas fácilmente, sin precisar de la ayuda del laboratorio, facilita la monitorización clínica durante las primeras horas de tratamiento.

Cada vez más frecuentemente, existe una tendencia en las UCIPs encaminada a disminuir el uso de técnicas invasivas, así como el volumen y número de extracciones sanguíneas en el paciente pediátrico críticamente enfermo.

Justificación.

Una de las variables más usadas en las UCIs para valorar el grado de FRA hipoxémico es el cociente paO_2/FiO_2 (PF), que exige la determinación de una gasometría arterial. El cociente Saturación Hemoglobina/ FiO_2 (SpO_2/FiO_2 ; cociente SF) se ha demostrado en algunas series comportarse como un marcador no invasivo fiable en comparación con el cociente PF para identificar a pacientes pediátricos con lesión pulmonar aguda (LPA) o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Sin embargo, su utilidad como guía en el manejo del FRA hipoxémico o tipo I, que recibe como tratamiento de inicio la VNI es todavía escaso.

Por todo ello, nos planteamos analizar el valor predictor del cociente SF en las primeras horas de tratamiento, en una cohorte de pacientes con FRA hipoxémico en los que se hubiese instaurado una VNI y se hubiesen recogido de forma prospectiva todas las variables respiratorias, tanto clínicas como del respirador. Para ello recurrimos a analizar de forma retrospectiva las variables respiratorias registradas durante las primeras horas de tratamiento de pacientes con FRA hipoxémico debido a neumonía y sometidos a VNI, ingresados en una UCIP en los últimos 8 años. Analizamos si el cociente SF puede incluirse como variable predictora de fracaso, y ser de utilidad en el manejo y seguimiento de este tipo de pacientes. A su vez intentamos hallar diferencias entre dos grupos de pacientes que han demostrado un comportamiento diferente: pacientes con o sin diagnóstico de SDRA, en base a la última Conferencia de Consenso de Berlín.

El objetivo del estudio entre otros, es valorar a aquellos pacientes con FRA hipoxémico secundario a neumonía más graves, con probable SDRA, a través del cociente SF en lugar del cociente PF, con el fin de identificar precozmente a los pacientes con mayor probabilidad de fracaso de la VNI (intubación).

2. INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN

2.1. FRACASO RESPIRATORIO AGUDO

2.1.1. Tipos de fracaso respiratorio agudo

La clasificación del fracaso respiratorio en tipo I y tipo II fue introducida por Newth (1) en el ámbito pediátrico, ofreciendo una información más fisiopatológica de la causa del fracaso respiratorio, más allá de la simplificación entre fracaso hipoxémico o hipercápnico. Así pues entendemos por fracaso tipo I o hipoxémico, aquel que se caracteriza por la ausencia de hipoventilación alveolar y predominio de alteración de la ventilación-perfusión por afectación de la membrana alveolo-capilar (edema agudo de pulmón, neumonía, hemorragia pulmonar, déficit de surfactante, etc.). Por otro lado, entendemos por fracaso respiratorio tipo II o hipercápnico, aquel que se caracteriza por presentar hipoventilación alveolar con o sin hipoxemia acompañante, básicamente lo encontraremos en múltiples situaciones que alteren la dinámica pulmonar (ausencia de impulso respiratorio, obstrucción de la vía aérea superior, debilidad neuromuscular, alteraciones de la caja torácica, obesidad mórbida, etc.). Esta clasificación citada por Teague (2) en su artículo de revisión sobre el uso de la VNI en pacientes en UCIP, fue incorporada al protocolo de recogida de datos de la Unidad a partir del estudio epidemiológico multicéntrico sobre el uso de la VNI en las diferentes UCIPs, realizado en España el año 2004 (3) y luego incluida en los algoritmos de decisión clínica publicados en la segunda edición del libro “Ventilación no invasiva en Pediatría” (4).

2.1.2. El cociente paO_2/FiO_2 (PF)

El FRA hipoxémico o de tipo 1 se define entre otras variables, por el cociente [paO_2 /fracción inspirada de oxígeno (FiO_2)] (PF), el cual forma parte de los de los criterios utilizados clásicamente para definir lesión pulmonar aguda (LPA) y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), desarrollados según la *American-European Consensus Conference* (AECC) en 1994. Cocientes de $PF \leq 300$ y ≤ 200 (independientemente del nivel de PEEP) respectivamente fueron usados para definir

Introducción

LPA y SDRA (5) en pacientes con un inicio agudo de infiltrados pulmonares difusos bilaterales en la radiografía de tórax, en ausencia de hipertensión en aurícula izquierda. Estos criterios obligan a obtener una muestra arterial para la confirmación diagnóstica, lo que puede provocar, que algunos casos pasen desapercibidos (6). Muchas críticas se han realizado respecto a las clásicas definiciones de LPA y SDRA en relación con el cociente PF, al no tenerse en cuenta ni el papel de la PEEP ni la modalidad ventilatoria utilizada, y existen dudas respecto a la interpretación de la radiografía de tórax, donde podrían intervenir varios factores; modalidad ventilatoria aplicada al realizar la radiografía (pacientes con apnea, pacientes con PEEP elevada, etc) o la técnica radiológica utilizada (distancia desde el cátodo o dosis de radiación) además de la dificultad de excluir la hipertensión de la aurícula izquierda (7, 8). Por todo ello, después de 18 años de investigación aplicada, una serie de cuestiones relativas a diversos criterios de la definición de la AECC se han modificado en las últimas reuniones de Consenso, destacando los siguientes: falta de criterios explícitos para definir el concepto “aguda”, la sensibilidad diferente de los parámetros del ventilador para registrar el cociente PF, la escasa fiabilidad del criterio de la radiografía de tórax, y las dificultades de distinguir edema hidrostático (9). Se tiene en cuenta que el insulto conocido o el nuevo empeoramiento respiratorio se produzca dentro de la primera semana, exista infiltrado bilateral en la radiografía de tórax, no explicado por (edema, colapso, nódulos) y la causa sea respiratoria y no cardíaca o de exceso de líquidos (apoyado por ecocardiografía) (10). Finalmente, en la conferencia de Consenso (Berlín) se define el SDRA como leve/moderado/grave; en función de los valores PF 200-300/100-200/<100 sucesivamente, con PEEP o CPAP $\geq 5\text{cmH}_2\text{O}$, eliminándose por tanto el concepto de LPA.

También se ha utilizado el cociente PF en diferentes puntuaciones pronósticas de gravedad del paciente crítico pediátrico (PRIMS, PIM). De forma aislada los valores de PF bajos se relacionan con una mayor mortalidad y mayor estancia hospitalaria tanto en adultos (11), como en niños (12).

El cociente PF se ha identificado también como predictor de la evolución de la VNI en adultos (13). Recientemente, se ha usado como marcador una puntuación del cociente PF <100, en el cual la ventilación en pronó reduce el riesgo de muerte (14).

2.1.3. Lesión pulmonar aguda (LPA) – Síndrome de distres respiratorio agudo (SDRA)

Ambos términos pertenecen a un síndrome clínico caracterizado por el desarrollo de un proceso inflamatorio a nivel pulmonar generado por factores de riesgos conocidos, que se asocian con una lesión directa (neumonía, aspiración de contenido gástrico) o indirecta del pulmón a través de un proceso sistémico (sepsis, pancreatitis, transfusiones múltiples). Todo ello se caracteriza por: un aumento de la permeabilidad capilar, el paso de líquido por edema rico en proteínas hacia el alvéolo y por el desarrollo de un proceso inflamatorio local con reclutamiento de neutrófilos, macrófagos y liberación de citoquinas. Durante este proceso se produce tanto un daño epitelial como endotelial, con denudamiento de la membrana basal por muerte de los neumonocitos tipos 1 y 2. Al mismo tiempo, la síntesis y el recambio de surfactante se ven afectados por la lesión celular, lo que contribuye a las alteraciones mecánicas del pulmón con LPA/SDRA. Por último, si la lesión epitelial es lo suficientemente grave, podría verse comprometida la capacidad de reparación tisular, lo que daría lugar al desarrollo de fibrosis (15).

Aunque ya hemos definido previamente los criterios de SDRA, a lo largo de los años ha sido una difícil tarea y se han planteado diferentes propuestas en este sentido. Para la edad pediátrica por ejemplo, Pfenninger *et al.* utilizaron los siguientes criterios: presencia de un factor desencadenante agudo, consolidación alveolar bilateral en la radiografía de tórax, criterios de intercambio gaseoso (necesidad de VMC con PEEP \geq 6 cm H₂O y FiO₂ \geq 0,5 durante al menos 12 horas) y un tiempo mínimo de VMC (16). Murray *et al.* propusieron una escala de valoración de daño pulmonar que incluía las siguientes variables: radiografía de tórax, cociente PF, valor de la PEEP y complianza (17). Recientemente, en la publicación del JAMA Junio 2012 sobre la conferencia de Consenso de Berlín, se define el SDRA como leve/moderado/grave; en función de los valores PF, intercambiándose el término LPA por el leve SDRA (PF 200-300) (10).

Introducción

Pero incluso la nueva definición es criticada por algunos autores al no ser revisada de forma prospectiva, no existir claridad sobre en qué momento se toman los valores del PF (inicio de SDRA o durante el proceso, ya que un 24% de los pacientes tenían PF >200 al diagnóstico, etc) y varias disquisiciones más. En conclusión, afirman que se necesitan directrices más específicas basadas en un método estándar de evaluación del estado de oxigenación (determinado nivel de PEEP y FiO₂) con el fin de clasificar correctamente la gravedad de los pacientes y definir si presentan SDRA (18).

La ventilación en los pacientes pediátricos con SDRA no difiere de la población adulta. En el SDRA el tratamiento que ha demostrado disminuir la morbimortalidad es la VMC optimizada con una estrategia de protección pulmonar (19). Se ha estudiado la efectividad de esta estrategia en pacientes pediátricos antes y después de definirse dichas medidas, observando una reducción en la incidencia de neumotórax y mortalidad (20). Todavía faltan estudios sobre cómo realizar el destete de estos pacientes con SDRA, y no hay una uniformidad en la práctica en la forma de realizar VMC en pacientes pediátricos con SDRA/LPA. En los últimos años, la VNI está siendo utilizada con mayor frecuencia tanto en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria, como en el destete de la VMC.

El SDRA tiene una frecuencia baja en la población pediátrica, entre 2 y 3 casos por cada 100.000 niños y año (21), pero su reconocimiento precoz es fundamental. La incidencia de SDRA en las UCIPs varía entre 8,5 y 27 casos por cada 1.000 ingresos pediátricos en UCI (22, 23). Además, hay que tener en cuenta que la LPA y el SDRA incluyen el 7% del total de ingresos en una UCIP y que se desarrollan en el 16% de los pacientes que reciben VMC durante 24 horas. Además, se han realizado estudios en adultos que muestran que del 30% de los pacientes que presentan inicialmente valores medios entre LPA y SDRA “*mild LPA*” (PF 200-300), al menos dos tercios evolucionan hacia SDRA en los 3 días siguientes (24, 25). Por todo ello, hay una necesidad de controlar el deterioro del intercambio gaseoso de una forma no invasiva en las etapas iniciales, ya que muchos niños con LPA no llevan catéteres arteriales. El reconocimiento temprano y el tratamiento de la insuficiencia respiratoria podrían evitar la necesidad de aplicar

métodos más invasivos de tratamiento, que a su vez puedan causar efectos secundarios significativos cuando el SDRA esté instaurado definitivamente.

En un estudio retrospectivo comparativo en el año 1999 en una UCIP la incidencia de SDRA había disminuido, observándose un cambio en la población de pacientes, incluyéndose entonces pacientes con enfermedades oncológicas y afectación del sistema inmune. La infección/inflamación parecía ser el factor desencadenante más frecuente de SDRA. La mortalidad en pacientes pediátricos con LPA/SDRA es elevada (22%), por lo que existen diversos factores de riesgo con un valor pronóstico importante. La mortalidad e incidencia en los niños con LPA es menor que en los adultos (rangos del 18% al 27% e incidencia del 9%, entre los pacientes ventilados) con aumento de la mortalidad del 29% al 50% cuando los niños presentan SDRA, (asociada según algunos estudios al fallo multiorgánico) (26). A diferencia del LPA/SDRA de los adultos, la severidad inicial de la hipoxemia arterial en los niños se correlaciona bien con la mortalidad. Por todo ello es fundamental llegar al diagnóstico precoz de LPA/SDRA para poder actuar de manera preventiva en las etapas iniciales. Todavía no se ha llegado al “*gold standard*” terapéutico que garantice una importante reducción en la mortalidad. Una fracción significativa de los pacientes pediátricos con LPA/SDRA se podría identificar antes de que precisen intubación endotraqueal, siendo un grupo interesante en el que apostar por nuevas terapias (12). A este respecto se crearon estudios prospectivos en UCIs españolas al respecto, como por ejemplo el “*PEDALIEN (Pediatric Acute Lung Injury: Epidemiology and Natural history)*” (27) , estudio prospectivo a lo largo de un año en el que participaron 21 de 45 UCIPs, y se recogieron 173 episodios de LPA/SDRA, (146 pacientes con VMC) sobre la epidemiología e historia natural de la LPA. En dicho estudio, se realizaba una reclasificación de los pacientes que presentaban $FiO_2 >50\%$ y $PEEP >10$ realizando una gasometría 20 minutos después.

A nivel europeo, se analizaron la epidemiología y resultados de la LPA en 78 UCIs de adultos de 10 países europeos con el estudio “*ALIVE*”, con un total de 251 episodios. Los resultados preliminares del “*Pediatric ALIEN study*” se presentaron el XXVI congreso de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos en Salamanca del

Introducción

12 al 14 de Mayo del 2011. La edad media de los pacientes fue de 3,84 años, la causa principal fue la neumonía y la siguiente la sepsis. La incidencia del LPA fue del 4,6 casos/100.000 niños/año frente a 7,2 casos/100.000 adultos/año, y la del SDRA de 3,9/100.000 pacientes \leq 15 años. La neumonía y la sepsis fueron las causas más frecuentes de SDRA. La mortalidad en el estudio pediátrico fue del 26% en UCIP y 27,4% hospitalaria frente al 42,7% en adultos.

Un estudio realizado en UCIPs de Australia y Nueva Zelanda describe una incidencia más baja (2,96 casos/100.000 niños/año), con mayor mortalidad (35%) en 117 pacientes estudiados (28). En Holanda 5,5 casos/100.000 pacientes (<16 años)/año, en 41 pacientes estudiados (29). En China una incidencia de 1,4%, con un 61% de mortalidad y el 40% de los pacientes con PEEP<5 en 105 pacientes estudiados (30). Por último en EEUU la incidencia fue del 12,8 casos/100.000 niños/año y una mortalidad del 18% en 39 pacientes estudiados (31).

Además, una proporción no despreciable de pacientes pediátricos con LPA no requieren VMC en el momento del diagnóstico (32), pudiendo corresponder al grupo que en algunos estudios denominan “*ALI non-ARDS or mild ALI*” ya que se encuentran con un índice PF entre 200-300 mmHg.

Existen importantes similitudes y diferencias en determinados factores pronósticos entre pacientes adultos y pediátricos con LPA. En un estudio, tres variables independientes de muerte fueron identificadas. La primera representaba cualquier disfunción hematólogica, renal, hepática, o gastrointestinal; la segunda, la presencia de disfunción del SNC y la tercera, la disminución del cociente PF (12). En otro estudio prospectivo de cohorte durante dos meses en 36 UCIP de siete países, que incluía 659 pacientes ventilados, se determinó que la hipoxemia severa está asociada con una menor supervivencia (33).

La VNI en el SDRA tiene una indicación controvertida. Su aplicación se ha relacionado con un aumento en la mortalidad (34). Por ello, en los últimos metanálisis se realizaron recomendaciones para la práctica de la VNI en el LPA/SDRA (35). Además, un PF

menor de 175 tras una hora de VNI se considera un factor predictor de fracaso (36). Como ya se señaló en 2001 por Antonelli, ante el diagnóstico de SDRA, con un índice PF menor de 150 se debería valorar la VMC (13).

Entre los factores asociados con la supervivencia en los pacientes pediátricos que reciben durante el ingreso en UCIP asistencia respiratoria con VMC durante más de 12 horas, se encontraron: un cociente PF < 100 como media durante la VMC y una puntuación PRISM > 27, que incrementaban la mortalidad hasta un 26% y un 43% respectivamente. Otro estudio, determinó la puntuación APACHE II > 17 y una FR > 25 rpm (-1) después de una hora de iniciada la VNI, como factores predictor de necesidad de intubación endotraqueal en los pacientes adultos con LPA tratados con VNI (37).

Ya que para definir LPA/SDRA es necesario obtener el valor de la paO_2 , recientemente se ha intentado extrapolar la paO_2 con la SpO_2 . De esta forma, podría permitir una comparación entre el índice de oxigenación (IO): $(FiO_2 \times Paw / paO_2)$ y el índice de saturación de Oxígeno (ISO): $(FiO_2 \times Paw / SpO_2)$. Así valores de ISO de 6,5 y 7.8 fueron estudiados para ser sustituidos por el cociente PF, para definir LPA y SDRA en niños de forma satisfactoria, aunque sin una adecuada sensibilidad y especificidad. Dichos valores precisan una futura validación en un estudio prospectivo que permita un diagnóstico más preciso de LPA y SDRA al igual que una verdadera incidencia de estas enfermedades pulmonares en poblaciones pediátricas (38).

2.2. FISIOLÓGÍA PULMONAR (NEUMONÍA Y OXIGENACIÓN)

2.2.1. La neumonía

El término “neumonía” comprende cualquier trastorno inflamatorio del pulmón en el que algunos alvéolos o todos ellos están llenos de líquido y células sanguíneas. En la neumonía bacteriana, se desarrolla una infección en los alvéolos; la membrana pulmonar se inflama y se vuelve muy porosa, de forma que sale líquido e incluso hematíes y leucocitos de la sangre hacia los alvéolos. Dichos alvéolos infectados se llenan progresivamente de líquido y células diseminándose la infección por extensión de

Introducción

la bacteria de unos alvéolos a otros. Finalmente, grandes zonas pulmonares, a veces lóbulos enteros e incluso un pulmón entero, se “consolidan”, lo que significa que están llenos de líquido y restos celulares.

En la neumonía, la función pulmonar varía según las etapas de la enfermedad. En las fases tempranas, el proceso neumónico puede estar bien localizado en un solo pulmón, con reducción de la ventilación alveolar mientras el flujo sanguíneo a través del pulmón prosigue normalmente. Esto da origen a dos alteraciones pulmonares principales:

1. reducción de la superficie total de membrana respiratoria disponible
2. disminución de la relación ventilación-perfusión.

Ambos efectos disminuyen la capacidad de difusión, lo cual produce hipoxemia e hipercapnia.

En la hipoxia causada por alteración de la difusión a través de la membrana alveolar, se produce prácticamente el mismo resultado que en la hipoxia por hipoventilación, debido a que la oxigenoterapia puede aumentar la PaO_2 en los pulmones de un valor normal de unos 100 mmHg hasta cifras de 600 mmHg. Esto eleva el gradiente de difusión entre los alvéolos y la sangre de un valor normal de 60 a 560 mmHg, lo que supone un incremento de más del 800%.

En la neumonía uno de los factores que afectan a la tasa de difusión de gases a través de la membrana respiratoria es el aumento del espesor de la membrana (39).

2.2.2. La oxigenación y los factores que influyen sobre ella

La relación entre la SpO_2 y la PaO_2 viene definida por la curva de disociación de la hemoglobina. Esta curva se desplaza, variando la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, según el aumento de la concentración de hidrogeniones (pH), la presión parcial de dióxido de carbono (PCO_2), temperatura y concentración de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) (**Figs. 1 y 2**) (40). Estos factores, deberían ser tenidos en cuenta si queremos

Introducción

predecir con mayor fiabilidad la PaO_2 de manera no invasiva (41). Y al hablar de predecir la PaO_2 , estamos hablando de predecir el índice PF. Por ello debemos de tener en cuenta que para una determinada PaO_2 , la SpO_2 será más o menos baja en función de los cambios que se produzcan en estas 4 variables, y por tanto el índice SF podrá sufrir variaciones.

La HbF desplaza la curva de disociación de la Hb hacia la izquierda y por tanto marca una diferencia mayor entre el cociente SF y el PF. La HbF es predominante después del nacimiento, y suele alcanzar valores similares al adulto a los 6 meses de edad. Lobete C (42) estudió recientemente la influencia de uno de estos cuatro factores: la medición transcutánea de la pCO_2 ($ptcCO_2$) junto con la HbF (a través de la edad) sobre la predicción del índice PF a través del SF. Ambos fueron factores modificadores independientes para la predicción del PF a través del SF.

En el SDRA / LPA, al aumentar la FiO_2 aumenta la paO_2 , tanto como la cantidad de “*shunt*” esté limitada. Cuanto mayor sea el grado de shunt, menores aumentos de paO_2 habrá. En contraste, en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), en donde el principal mecanismo de la hipoxemia es el desajuste V/Q, la respuesta a los altos niveles de FiO_2 es ampliamente similar independientemente de la gravedad de la enfermedad. Con moderado desequilibrio V/Q, la paO_2 aumenta casi linealmente a medida que aumenta la FiO_2 . En la EPOC grave aguda el grado muy baja de VA/Q se asemeja al shunt, el aumento de la paO_2 en respuesta para aumentar FiO_2 es sólo ligeramente limitado, convirtiéndose menos sensibles al aumento de FiO_2 .

La FiO_2 también puede alterar el balance VA/Q a través de dos mecanismos adicionales: la vasoconstricción pulmonar hipóxica y la reabsorción de atelectasia. Uno de los principales medios por los cuales el pulmón normal se ajusta a un nivel de escasa ventilación es el de inducir la vasoconstricción de la vasculatura pulmonar asociada a reorientar la perfusión de los alveolos poco o no ventilados (43).

Introducción

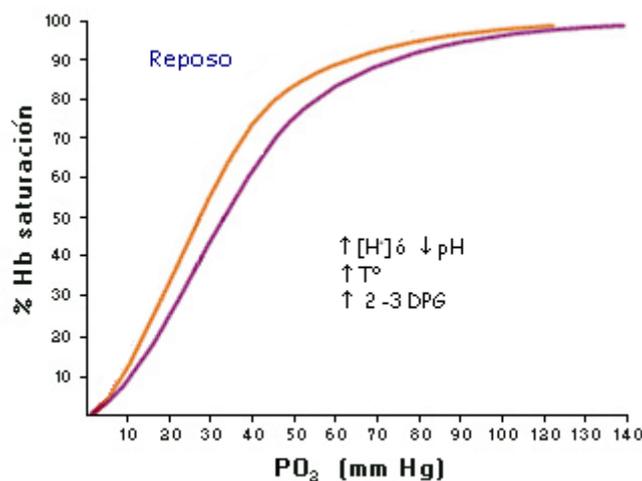


Figura 1. Factores que desplazan la curva de disociación de la hemoglobina hacia la derecha.

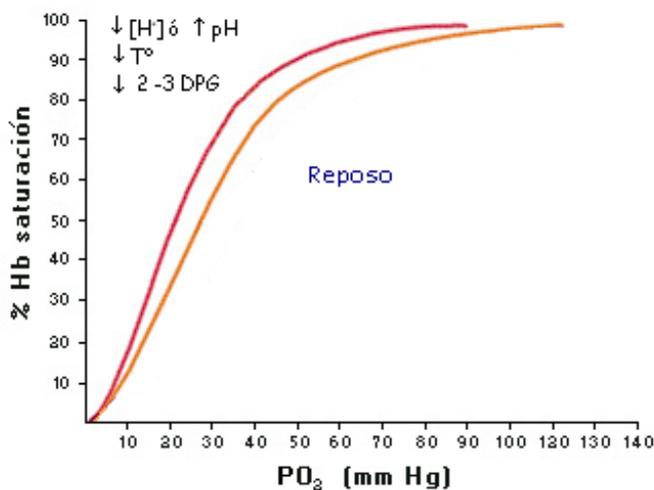


Figura 2. Factores que desplazan la curva de disociación de la hemoglobina hacia la izquierda

Abreviaturas ambas Figuras: concentración de hidrogeniones (pH), la presión parcial de dióxido de carbono (pCO₂), temperatura (T°) y concentración de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG).

En un trabajo determinaron que el cociente PF disminuye con la altura sobre el nivel del mar al mismo cortocircuito (estimado mediante programas informáticos entre sangre arterial y venosa mixta) (44). Por lo tanto, los pacientes que residen a alturas considerables sobre el nivel del mar tienen un cortocircuito menor y presumiblemente un grado de daño pulmonar menor que los residentes al nivel del mar en el momento de cumplir los criterios de SDRA. El HSJD de Barcelona, se encuentra a nivel del mar, por lo tanto no podemos decir que interfiera en el cociente SF esta apreciación.

2.3. MONITORIZACIÓN NO INVASIVA

En las UCIPs la monitorización no invasiva es fundamental, apoyada siempre por la clínica. Cada vez son más los diferentes dispositivos que detectan de forma no invasiva datos fundamentales para valorar la gravedad respiratoria (ej. Sensores transcutáneos de CO_2).

2.3.1 La pulsioximetría

Uno de los más importantes avances en la monitorización respiratoria fue el desarrollo de la pulsioximetría (SpO_2), que proporciona una medida continua y no invasiva del tanto por ciento de saturación de O_2 de hemoglobina en sangre arterial (45). Aunque la tecnología de oximetría de pulso existía en la década de 1930, el *hardware* original era voluminoso y precisaba el calentamiento de los tejidos. Por lo tanto, la oximetría de pulso no llegó a estar ampliamente disponible hasta la década de 1980 con el desarrollo de la tecnología avanzada de microprocesadores. Los avances posteriores incluyeron diodos emisores de luz, pletismografía y la espectrofotometría. Estos logros tecnológicos hicieron de la oximetría de pulso algo relativamente barato, muy seguro, razonablemente preciso y portátil (46).

La pulsioximetría (SpO_2) es en la actualidad el método más empleado de medición continua de la oxigenación arterial. Determina la saturación de oxígeno y la onda de pulso. La concentración de hemoglobina oxigenada (HbO_2) y reducida (HbR) en sangre arterial puede ser determinada por la absorción de la luz, utilizando el principio de la espectrofotometría. La sangre puede considerarse como una solución de Hb, ésta se encuentra en diferentes formas, HbO_2 , HbR , Hb fetal (HbF) y cada una tiene un espectro de absorción distinta. El color de la sangre varía con la saturación de oxígeno debido a las propiedades ópticas del grupo hemo; cuando la molécula de hemoglobina libera el oxígeno pierde su color rosado al hacerse menos permeable a la luz roja, adquiriendo un tono azul.

Introducción

El pulsioxímetro determina la SpO_2 midiendo el grado de azules de la sangre arterial. Lleva incorporado por un lado un emisor de luz de 2 longitudes de ondas, roja e infrarroja, y en el otro lado un receptor que mide la cantidad de luz que recibe. En la sangre los elementos que más luz absorben son la HbO_2 , que absorbe más luz roja y la HbR que absorbe más luz infrarroja. La relación luz roja/infrarroja absorbida en un intervalo de tiempo, sólo puede ser debido a la sangre arterial, calculando esta relación la SpO_2 . Los pulsioxímetros sólo operan si encuentran una onda de pulso adecuada. Algunos aparatos estiman la SpO_2 sólo dos veces por cada pico y durante la onda de pulso arterial, y otros realizan cientos de estimaciones por segundo. La SpO_2 no puede medir Hb distintas a la HbO_2 y HbR por disponer sólo de dos longitudes de ondas. Cuando existen Hb distintas a éstas, la lectura de la SpO_2 por pulsioximetría es errónea. Actualmente, existen pulsioxímetros baratos miniaturizados para uso personal, domiciliarios; de transporte con autonomía; con memoria para el registro posterior de episodios de hipoxemia; asociados a capnografía (especiales para la monitorización durante el transporte, de la oxigenación y ventilación). Los pulsioxímetros están ya incorporados a los monitores de cabecera de los pacientes críticos formando parte de la monitorización multiparamétrica de los pacientes de la UCI, quirófanos, reanimación, sala de sedación para procedimientos invasivos, urgencias, etc.

La hemoglobina fetal (Hb F) afecta poco los errores de medición de la SpO_2 al tener dos cadenas que la diferencia de la Hb del adulto, con absorción de luz similar a ésta.

En los rangos normales de paO_2 , la SpO_2 mediante pulsioximetría es segura, sin embargo, muchos estudios refieren que las medidas de pulsioxímetro son inadecuadas ante SpO_2 bajas, incrementándose el sesgo y la imprecisión conforme descienden la SpO_2 . El grado de seguridad de los pulsioxímetros es del orden de $\pm 2\%$ mayor en los rangos de medición de SpO_2 entre 90-100% ($\pm 1,5\%$) y menor con rangos inferiores ($\pm 2,1\%$ en medidas del 80-90%). Las variaciones de oxigenación medidas en nariz y oreja son más rápidas de detectar (10-80 segundos), que las realizadas en los dedos (20-150 segundos).

Hay múltiples factores que pueden contribuir a la inexactitud potencial de la pulsioximetría: estados de hipoperfusión, bajo gasto cardíaco, artefactos de movimiento, taquicardia, dishemoglobinemias.

2.3.2. El cociente SF

2.3.2.1. Historia y evolución del cociente SF

Las primeras descripciones matemáticas de este cociente datan de 1979 por Sevringhaus, quien mediante una compleja fórmula y bajo condiciones de disociación de hemoglobina de normalidad calculaba la paO_2 de forma virtual (47).

El cociente saturación transcutánea de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno SpO_2/FiO_2 (SF) fue propuesto en 2007 como un marcador no invasivo fiable en comparación con el cociente PF para identificar a pacientes adultos con LPA o SDRA (21). Posteriormente, se ha confirmado dicho hallazgo en niños con la misma patología (48). Así pues, valores SF de 263 y 201 en niños se corresponden, respectivamente, con valores PF de 300 y 200. El punto de corte de SF de 201 para el SDRA, se correlacionaba con una sensibilidad y una especificidad de 84% y 78% respectivamente, y para el valor SF de 263 en LPA, 93% y 43% respectivamente. En el estudio de Thomas *et al.* (1159 determinaciones en 112 pacientes) se relacionaron los cocientes SF de 253 y 212 con una sensibilidad y especificidad razonables para definir LPA (93%, 43%) y SDRA (76%, 83%), respectivamente (38). Su objetivo era determinar mediante la utilización de la saturación de oxígeno (SpO_2) en lugar de mediante la paO_2 como marcador diagnóstico de hipoxemia que pudiera ser utilizado para clasificar a niños con enfermedades pulmonares graves y aquellos con LPA en ausencia de control de gases arteriales. Después de su hipotética validación prospectiva, se plantea su utilización como criterios de inclusión en los ensayos clínicos de pediatría para determinar LPA y SDRA.

En el trabajo previamente citado (Thomas *et al.*), concluyen afirmando que son necesarios más ensayos prospectivos para profundizar con mayor sensibilidad y

Introducción

especificidad si el Índice de Saturación de Oxigenación (ISO) se podría sustituir por el cociente PF para una definición más precisa de LPA y SDRA en niños de forma satisfactoria. Esto ayudaría a los investigadores a obtener una verdadera incidencia de dichas enfermedades pulmonares en la población pediátrica. Además de tener el potencial impacto en el estudio de la enfermedad pulmonar aguda en los niños.

Recientemente los dos autores (Khemani y Thomas) que han demostrado una experiencia indiscutible con el cociente SF se unen en un estudio donde aplican las equivalencias del cociente SF para pacientes con asistencia respiratoria mecánica con SpO₂ entre 80% y 97%. Comparan el ISO con el IO ($OSI=2.76 + 0.547 \times OI$), el cociente SF con el PF y el índice de “Murray” con el “NLIS score”, “Original pediatric modified lung injury score”, como un nuevo y no invasivo “score” derivado del anterior que sustituye al PF por el SF. Valores de PF para el SDRA de 200 se corresponden con valores SF de 221 (con un 88% sensibilidad y un 78% especificidad) y valores de PF para el LPA de 300 se corresponden con SF de 264 (con un 91% sensibilidad y un 53% especificidad) (49). En niños con diagnóstico de LPA el uso de marcadores de oxigenación no invasivos como el SF, es útil para caracterizar el riesgo y facilitar el diagnóstico de aquellos pacientes que presentan FRA con datos de LPA. En especial cuando no disponemos de muestras gasométricas arteriales.

De la misma forma que el cociente PF se ha demostrado como una herramienta más para decidir la intubación en un paciente durante el tratamiento con VNI (50) el cociente SF se ha descrito en un estudio en adultos, como predictor de fracaso previo a la VNI (para valores SF menores a 98.5)(51). Hay que tener en cuenta, que en dicho estudio, un 68% de los pacientes eran inmunocomprometidos (43% con cáncer), siendo pacientes muy hipoxémicos (FiO₂ media al inicio 0,75±0.27) y un SF de inicio también muy bajo (media 151±69).

De los resultados de estudios similares presentados en diferentes reuniones científicas se está generando un cuerpo de conocimiento para poder utilizar dicho cociente en estudios multicéntricos prospectivos (42, 52-55). La SECIP inició posteriormente a través de su web un estudio multicéntrico a nivel nacional con el siguiente título: “¿Es

útil el empleo del índice saturación transcutánea / fracción inspirada de oxígeno (SF) para predecir el fracaso de la ventilación no invasiva?”. En dicho estudio se propuso una hoja de recogida de datos (**Anexo 1**) para rellenarla por los diferentes centros que participaran en el estudio multicéntrico.

En el Congreso mundial de UCIP (Marzo 2011) “*6th Worl Congress on Pediatric Critical Care, Sydney*”, se presentaron datos sobre los factores predictores de fracaso de la VNI en pacientes pediátricos, entre los cuales se encontraba el cociente SF a la hora y a las 6h, en una participación multicéntrica entre Portugal y España. “*Useful variables for predicting NIV failure in pediatric patients. A Spanish-portuguese multicenter study*”. En el XXVI congreso nacional de la SECIP se presentaron algunos datos preliminares sobre el estudio multicéntrico nacional del cociente SF. Un cociente SF <160 tras 1h de VNI, un cociente PF <150 o bien SpO₂ < 90% a pesar de FiO₂ 80% tras 1h de VNI se definían como criterios de intubación.

Durante el año 2013 en nuestro país, se ha correlacionado el cociente SF con el PF en una muestra heterogénea de niños pero muy extensa (1643 muestras de 235 niños). Además, en dicho estudio se realizó una comparación del trabajo con los últimos estudios publicados en relación a dicho cociente, y se demostró una fuerte correlación entre ambos cocientes al compararse con el PF para los nuevos valores de la Clasificación de Berlín del SDRA (para valores de 296, 236 y 146 respectivamente relacionados con el grado leve, moderado y severo de SDRA) (56). De la misma forma que Lobete y colaboradores reflejaron entonces, hemos querido resumir los principales trabajos que equiparan mediante fórmulas matemáticas el SF con el PF hasta la fecha o bien detectan sensibilidad o especificidad en algún punto de corte en relación al SDRA según la nueva definición de Berlín (**Tabla 1**). También dicho autor entre otros, han evaluado si a través del índice (SF) se puede llegar a predecir el cociente (PF) por medio de otras mediciones no invasivas de monitorización como la medición transcutánea de CO₂ (ptcCO₂) en niños críticamente enfermos (42).

Mientras tanto, en niños, dicho cociente se ha sugerido recientemente en un estudio multicéntrico español como predictor del resultado en VNI (57). En la Tesis presentada

por el Dr Pons en 2013, entre otras conclusiones, analizó el valor del SF a las 2h como variable independiente de fracaso para los pacientes con fallo respiratorio tipo 1 y tipo 2 ((58). Durante el desarrollo de la presente Tesis, está pendiente de publicación la tercera edición del libro “VNI en pediatría”, donde se propone un algoritmo de decisión diagnóstico-terapéutico para el cociente SF en el FRA hipoxémico en general (**Fig. 3**).

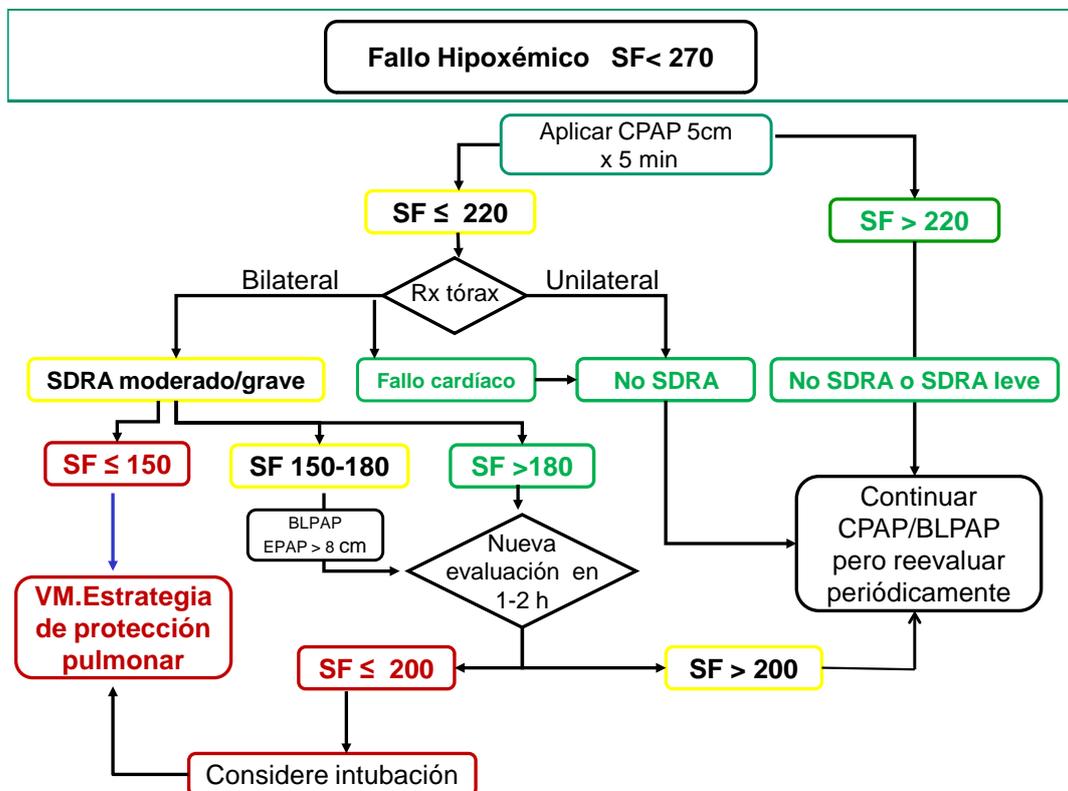


Figura 3 Algoritmo diagnóstico-terapéutico del cociente SF en el FRA hipoxémico Libro VNI 3ª edición. Con permiso de los autores.

Introducción

Tabla 1. Modificada de Tesis de Lobete. Estudios que analizan la relación entre el cociente PF y el

SF. Abreviaturas: pt= pacientes; VMC= ventilación mecánica convencional; VNI= ventilación no invasiva; LPA= lesión pulmonar aguda; SDRA= síndrome de distres respiratorio agudo.

Autores/ Año	Pacientes	SFpara PF 200-300	Resultados (S, E, AUC)
Rice (Chest) 2007	Adultos con SDRA.	235 y 315	(PF <200): 85%, 85%, 0,928 (PF <300): 91%, 56%, 0,878
	2 conjuntos de datos: 1º 672 pt (2673 muestras) 2º 402 pt (2031 muestras)		
SF = 64 + (0,84x PF) (r= 0,89)			
Khemani RG (Chest) 2009	Niños críticos	201 y 263	(PF <200): 68%, 84%, 0,850 (PF <300): 86%, 47%, 0,792
	2 conjuntos de datos: 1º 383 pt (1298 muestras) 2º Nºpt no publicado (1845 muestras)		
SF = 76 + (0,62x PF) (r ² =0,61)			
Thomas NJ (Pediatr Crit Care Med) 2010	Niños-adolescentes LPA	212 y 253	(PF <200): 76%, 83%, 0,88 (PF <300): 93%, 43%, 0,87
	2 conjuntos de datos: 1º 112 pacientes (1159 muestras) 2º 78 pacientes (648 muestras)		
Ecuación no publicada. Coeficiente de correlación de concordancia 0,77.			
Lobete C (Tesis) 2011	Muestra muy heterogénea	230,7 y 326,4	(PF <200): 76,5%, 93%, 0,944 (PF <300): 98,7%, 55,4%, 0,943
	2 conjuntos de datos: 1º (1524 muestras) 2º (1789 muestras)		
PF = (1,045 x SF) -41,128 (r= 0,876) (r ² =0,767)			
Khemani RG (Pediatr Crit Care Med) 2012	Niños críticos (VMC)	221 y 264	(PF <200): 89%, 80%, 0,92 (PF <300): 92%, 64%, 0,93
	137 pacientes (1190 muestras) 1º (721 muestras) 2º (469 muestras)		
1/SF = 0,00232 + 0,443/PF			
Oxygen Saturation Index (OSI)=2.76+0.547x Oxygenation Index (OI)			
Lobete C (J Crit Care) 2013	Niños Críticamente enfermos (VMC, VNI, espontánea)		(PF <100): 54%, 99%, 0,978 (PF <200): 86%, 90%, 0,952 (PF <300): 90%, 85%, 0,951
	298 pacientes (3248 muestras): 60% VMC, 22% VNI. 2 conjuntos de datos: 1º 235 pacientes (1643 muestras) 2º 242 pacientes (1605 muestras)		
1/SF = 0.00164 + 0.521/PF			

2.3.2.2. Relación del cociente SF con las escalas clínicas de puntuación

En relación a las escalas clínicas de puntuación de gravedad y pronóstico de mortalidad al ingreso en una UCIP, recientemente se ha propuesto la capacidad de oxigenación como una de ellas, mediante el cociente PF al formar parte de los criterios diagnósticos de LPA y SDRA. Ya que los valores bajos del cociente PF, se relacionan con mayor gravedad y riesgo de muerte y que el cociente SF tiene una buena correlación con el cociente PF se ha propuesto el citado cociente SF como indicador pronóstico de gravedad en el niño crítico, siendo de especial relevancia para aquellos pacientes que no tengan canalizada una arteria y precisen una valoración de su oxigenación (59). En dicho estudio sólo existió correlación entre los valores bajos de los cocientes PF y SF y la mortalidad o bien con una mayor duración del ingreso en la UCIP en los pacientes con ventilación invasiva. Valores del SF inferiores a 200 presentaron una elevada sensibilidad para detectar a los pacientes con valores del cociente PF inferiores a 200, aunque con una baja especificidad. Otra de las limitaciones fue, que gran parte de los pacientes fueron cardiópatas. Recientemente se ha sugerido en un estudio prospectivo en Francia, que el cociente SF podría ser utilizado en lugar del PF para el cálculo del índice pronóstico de mortalidad PIM2, siendo conveniente confirmarse por un estudio multicéntrico prospectivo más amplio (60).

Incluso se ha relacionado la utilidad del cociente SF, para valorar otros índices (ISO, fracción de espacio muerto de volumen tidal alveolar) y/o para la identificación precoz en niños con IRA hipoxémica de alto riesgo de mortalidad (61). Por otra parte, dicho cociente no sólo se ha estudiado en población humana, sino también recientemente en animales (perros). Los cocientes SF y PF en perros con respiración espontánea “aire ambiente” presentaron en un estudio una buena correlación, lo que sugiere que el SF puede ser un útil sustituto no invasivo del PF para evaluar la oxigenación en pacientes caninos (62).

2.4. VENTILACIÓN NO INVASIVA

2.4.1. Definición de ventilación no invasiva.

La ventilación no invasiva (VNI) podría definirse como aquel tipo de ventilación en la que no se precisa entrar artificialmente, mediante traqueostomía o intubación endotraqueal, dentro de la vía respiratoria del paciente más allá de las cuerdas vocales. Históricamente se han utilizado distintos mecanismos para intentar proporcionar este tipo de ayuda a la ventilación, predominando unos sistemas en unas épocas determinadas y otros durante otros períodos. Galeno fue el primero que describió la ventilación experimental, observando cómo al insuflar aire en un animal muerto se llenaban sus bronquios y se expandían sus pulmones. Posteriormente, se piensa que Vesalio realizó por primera vez ventilación artificial durante la autopsia de un noble español al que insufló aire en los pulmones (63).

2.4.2. Material de ventilación no invasiva: interfases, respiradores, modalidades.

A continuación, describimos algunas generalidades sobre el material imprescindible para poder realizar la VNI con presión positiva:

2.4.2.1. Interfases

Son las comúnmente denominadas “mascarillas”, conexiones que permiten la adaptación entre el paciente y la tubuladura del ventilador mecánico. Se colocan alrededor o dentro de los orificios naturales (nariz y boca), ajustándose de forma que se consiga un buen sellado y se minimicen las fugas. Habitualmente se trata de mascarillas de silicona transparente, pero también pueden ser utilizados elementos como tubos nasofaríngeos o prótesis binasales, que no son propiamente mascarillas (64).

Existen varios tipos de interfases y aunque las podemos clasificar en función de diferentes parámetros (tipo de material, exhalación de la interfase, seguridad, uso), las solemos clasificar de forma práctica en función de la región que cubran de la cara.

Introducción

1. Nasaes: cubren sólo la nariz.
2. Prótesis binasales: interfase de aspecto muy parecido a las cánulas nasales de administración de oxígeno.
3. Tubo nasofaríngeo: se trata de un tubo endotraqueal que se posiciona en la fosa nasal a 2,5 cm de profundidad para administrar CPAP, y a 7 cm de profundidad cuando se administran 2 niveles de presión.
4. Buconasales: cubren la boca y la nariz, donde incluimos las denominadas “nasal como buconasal”, interfases nasales de tamaño medio que se utilizan como buconasales en lactantes pequeños.
5. Otras interfases: Interfase tipo Adams, interfase Helmet

2.4.2.2. Respiradores

2.4.2.2.1. Respiradores específicos de ventilación no invasiva

Se caracterizan por funcionar con una turbina que capta aire ambiente. La turbina permite una rápida adaptación a los cambios debidos a las fugas, así pues la compensación de fugas es una de sus mayores virtudes. En general, disponen de sistemas de activación y desactivación del ciclo inspiratorio (gatillo, llamado “*trigger*” en terminología inglesa) automáticos que responden con gran sensibilidad a las necesidades del paciente. Los dispositivos operados por flujo muestran mayor eficacia que los que trabajan por presión, donde el esfuerzo del paciente debe ser mayor para vencer el “*trigger*” Los modelos domiciliarios avanzados y hospitalarios modernos disponen de mezclador interno de oxígeno, lo cual permite administrar concentraciones más altas de oxígeno (65).

2.4.2.2.2. Respiradores convencionales con módulo de ventilación no invasiva

Algunos respiradores convencionales han incorporado un “*software*” para poder administrar VNI de forma adecuada. Al no disponer de turbinas, la compensación de fugas inherente a todo paciente tratado con VNI, es como se ha demostrado en pruebas de laboratorio menos eficaz. Habitualmente la sincronización mediante “*trigger*” es

regulable en la espiración en modalidades como presión soporte (PS). Sin embargo, en los respiradores de VMC las modalidades más empleadas son las controladas o asistidas con un tiempo inspiratorio predefinido (65).

2.4.2.3. Dispositivos

El dispositivo Benveniste desarrollado en Escandinavia hace varias décadas ha sido utilizado en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales y Pediátricas durante los últimos 15 años. Se realiza una adaptación artesanal para proporcionar calor y humedad adecuados a la mezcla de gases suministrados.

Durante el año 2008, se ha comercializado en España un dispositivo adaptable a los circuitos de humidificación denominado CPAP de burbuja. Presenta la ventaja que el burbujeo continuo nos permite monitorizar la presión administrada al paciente, y dispone de una válvula de seguridad para presiones excesivas. Estos dispositivos, conectados a caudalímetros de aire y oxígeno permiten generar presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) administrando la FiO_2 que se desee.

2.4.2.4. Tubuladuras

En los respiradores específicos de VNI, se utilizan tubuladuras de una sola rama. Esto implica que en el circuito deberá existir un puerto para la exhalación, al no existir una rama exhalatoria. Este puerto puede situarse en la interfase, entre la interfase y la tubuladura, o propiamente incorporado en la tubuladura. Las tubuladuras pueden estar preparadas para utilizarse sin o con humidificación activa.

2.4.3 Indicaciones de ventilación no invasiva en el paciente agudo

2.4.3.1. Ventilación no invasiva en el FRA hipoxémico en adultos

Cuando se publicaron a finales de 1960 las primeras series de casos de pacientes con SDRA (66), la ventilación con presión positiva se utilizaba con mayor frecuencia en

pacientes no quirúrgicos con FRA de diversa etiología, incluyendo la obstrucción de vías respiratorias y la neumonía grave. La VNI fue propuesta, a principios de 1990, para tratar a estos pacientes, pero los estudios iniciales no obtuvieron buenos resultados (67). Posteriormente, nuevos estudios con pacientes cuidadosamente seleccionados demostraron claros beneficios con dicha técnica (68, 69).

El FRA hipoxémico es una causa frecuente de ingreso en las UCIP. La potencial mortalidad de la neumonía adquirida en la comunidad (NAQ) en adultos requiere rangos de ingreso en UCIs según algunos estudios, entre un 22-54% (70, 71, 72). Cerca del 58-87% de los pacientes adultos con NAQ grave desarrollan FRA y precisan de ventilación mecánica convencional (VMC), la cual se ha asociado en otros estudios con un elevado riesgo de muerte (73) y una mayor mortalidad (74, 75). Por otra parte, una de las causas más comunes de ingreso en UCI en pacientes oncológicos es el FRA, que a menudo asocia infección respiratoria (76). Son varios estudios los que proponen un uso controvertido de la VNI en adultos con NAQ, debido a sus elevadas tasas de fracaso, en comparación con otras causas de FRA severo que responden mejor como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). De hecho, el único trabajo con aleatorización en adultos que evalúa la eficacia de la VNI en pacientes con neumonía y FRA severo, definió en término de mejor supervivencia (menor necesidad de intubación) a aquellos pacientes hipercápnicos (EPOC) (77). Incluso hay trabajos que especifican más el fracaso de la VNI cuando la usamos sobre aquellos FRA secundarios a NAQ e infiltrados de novo que sobre aquellos pacientes con dichos procesos secundarios a reagudizaciones cardíacas o pulmonares (78, 79). En aquellos pacientes adultos con escalas clínicas de gravedad elevadas, ancianos, SDRA o neumonía, el riesgo de fracaso es mayor. La monitorización durante el uso de la VNI debe ser estrecha en estos pacientes, ya que el retraso de la intubación se ha asociado a una menor supervivencia. En pacientes inmunodeprimidos, donde la tasa de complicaciones debido a la intubación es mayor, el uso de la VNI podría ser una estrategia adecuada (80).

Otros autores han demostrado la falta de mejoría en la oxigenación arterial como el principal predictor de fracaso de VNI en pacientes con NAQ (81).

Introducción

Pese a todo ello, en la práctica real son varios los trabajos que admiten la indicación de VNI como una de las causas más frecuentes para el FRA hipoxémico (34, 82). Por otra parte, es fundamental la selección correcta de los pacientes, así como la experiencia en VNI de la Unidad.

En adultos hay varios estudios que afirman la utilización de la VNI en la práctica clínica como una forma segura y una alternativa efectiva a la intubación endotraqueal en pacientes hemodinámicamente estables con hipoxemia y FRA hipercápnico (83, 84). Estudios realizados en adultos con FRA hipoxémico observaron entre otras variables, que el cociente $PF \leq 146$ después de la primera hora de VNI es uno de los factores predictores independientes asociado al fracaso de la VNI (13). También se ha usado con éxito la VNI en pacientes con NAQ y FRA (77, 85). Sin embargo, hay situaciones como el SDRA donde por lo general no se recomienda, ya que la tasa de fracaso de la VNI es relativamente alta (86). Sin embargo, otros estudios apuestan por el uso de la VNI en el SDRA, como medida inicial para evitar la intubación en el 54% de los pacientes tratados (50).

La guía clínica IDSA-ATS para el manejo de la NAQ del adulto recomienda evaluar la aplicación de VNI en los pacientes con hipoxemia y SDRA, salvo que los pacientes requieran intubación inmediata, la relación PF sea <150 mmHg o tengan infiltrados pulmonares bilaterales en la radiografía de tórax (87).

En el estudio de Domenighetti *et al.* (88) observaron diferencias al comparar la evolución clínica de pacientes con FRA debido a edema agudo de pulmón (EAP) con pacientes afectados de NAQ que precisaban VNI. No hubo claras diferencias en el cociente PF entre ambos grupos, aunque aquellos pacientes con EAP necesitaron períodos más cortos de VNI y alcanzaron tasas más altas de éxito frente a los que presentaban neumonía.

También pueden beneficiarse de la VNI, aquellos pacientes infectados por neumonía debido a "*Pneumocystis carinii*" en el contexto de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (89).

Introducción

Hemos resumido a continuación (**Tabla 2**) los trabajos más significativos en adultos con FRA hipoxémico, destacando los casos de neumonía y el resultado de la VNI.

Tabla 2. Estudios más relevantes en adultos con FRA hipoxémico (neumonía) tratados con VNI y tasas de éxito-fracaso. Abreviaturas: Agd. = agudizado; a. = año; Nm= Neumonía; FRA= Fracaso respiratorio agudo; FRC= Fracaso respiratorio crónico; LPA= lesión pulmonar aguda; UCIs= Unidades de Cuidados Intensivos; EAP= edema agudo de pulmón.

Autores	Tipo de estudio	Nº de Pacientes Nm/global + VNI	edad	Período - Centro	Tasa éxito global NIV	Tasa Fracaso en Neumonía	Incluidos
Rana S <i>CCM2006</i>	Cohorte Observacional	34/79pt	64a (55-73a)	03-11 2004 2UCIs	29,7%		LPA 54 pt
Carrillo A <i>ICM 2012</i>	Prospectivo Observacional	184/250	62a +/- 18	01/1997- 12/2008	63%	37%	FRA severo (Nm)
Benhamou D Chest 1992	Prospectivo Observacional	10/30	76a (59-93a)	-----	12/17 70%	4/10 40%	FRA severo
Schettino G <i>CCM 2008</i>	Prospectivo Observacional	144/449pt		1a			FRA FRC agd
Antonelli M <i>NEJM1998</i>	Aleatorización VNI/VMC	5/32	52+/-19	04/1995- 03/1996	68%	1/5 20%	
Ferrer M <i>AmJRCCM 2003</i>	Prospectivo Aleatorización VNI/O ₂ Masc Controlado	19/51	61+/-17	3UCIs	48%	5/19 26%	FRA severo
Confalonieri M <i>AmJRCCM 2003</i>	Prospectivo Aleatorización VNI/O ₂ Masc Controlado	/28	66+/-14	3UCIs Intermedia s			FRA severo (Nm)
Domenighetti <i>ICM2002</i>	Prospectivo Observacional	18/33	80.5+/-8	UCI Heterogén ea 16m	76%	7/18 38%	Nm Severa + EAP
Jolliet P <i>ICM 2001</i>	Prospectivo Observacional	24/32	49+/-17	2a	34%	16/24 66%	Nm Severa
Carron M Helmet	Prospectivo	64	----	-----	43%	36/64 56%	Nm Severa

2.4.3.2. Ventilación no invasiva en el FRA hipoxémico en Pediatría

Durante los últimos 10 años se ha incrementado el uso la VNI en niños con FRA (90), y cada vez son más los trabajos en ésta línea, aunque faltan estudios más ampliados (91). Hasta la fecha, únicamente destaca un estudio aleatorio y controlado en niños con FRA que demuestra que la VNI mejora tanto la hipoxemia como los signos y síntomas de FRA (92). Estudios recientes también concluyen que por otra parte la VNI puede ser efectiva en lactantes y niños con FRA, teniendo presente que fracasarán más aquellos

con SDRA, altas necesidades de FiO_2 , puntuaciones elevadas en escalas clínicas de severidad y probablemente aquellos inmunodeprimidos. Otros proponen el control gasométrico mediante el descenso del pH en las 2 primeras horas después de iniciar la VNI, que se asocia con fracaso de la VNI (93).

Los objetivos de la VNI en el FRA son: mejorar los síntomas del paciente reduciendo el trabajo de los músculos respiratorios, mejorar el intercambio gaseoso como una alternativa a la intubación, pero nunca sustituyéndola cuando esté claramente indicada. Esta medida de soporte se mantiene mientras se resuelva el proceso que condujo al paciente al FRA (infección, cirugía, etc.). Debe además, en estos casos que tienen una mayor tendencia al fracaso, iniciarse en una UCIP con personal entrenado en VNI y en un entorno de monitorización estrecha que permita una máxima seguridad ante cualquier empeoramiento o fracaso (94).

Los factores descritos para recomendar el inicio de la VNI en la UCIP son: la acidosis respiratoria, la falta de mejoría durante las primeras 2 horas y la etiología del fracaso respiratorio (neumonía, LPA, SDRA y asma). Además de otros como: FRA que requiere $FiO_2 > 0,4$, apneas, $pH < 7,30$ inicial o tras 2 horas de VNI efectiva en la planta. Varios investigadores que han escrito sobre el FRA en pediatría hablan del mismo más que de LPA o SDRA, motivo por el cual no tenemos datos de prevalencia/incidencia anteriores.

A continuación se listan algunas de las indicaciones publicadas más comunes de la VNI en el paciente agudo (95).

Insuficiencia respiratoria crónica agudizada

- Enfermedades neuromusculares: Atrofia espinal. Enfermedad de Duchenne.
- Fibrosis quística: Fase peri-trasplante.
- Displasia broncopulmonar

Insuficiencia respiratoria aguda tipo I

- Neumonía

- Edema agudo de pulmón.
- Insuficiencia respiratoria en paciente oncológico.
- Status asmático

Insuficiencia respiratoria aguda tipo II

- Insuficiencia respiratoria post-extubación
- Bronquiolitis
- Síndrome de apnea obstructiva del sueño
- Parálisis diafragmática
- Síndrome de Guillain-Barré
- Lesión medular alta

La lenta mejoría fisiológica al tratamiento con VNI limita el uso de esta técnica en el FRA hipoxémico; a pesar de todo, y en especial en el adolescente colaborador, se ha demostrado un porcentaje aceptable de éxito. El criterio de inicio de la VNI erróneamente podría establecerse al igual que ocurre con la VMC, mediante la gasometría arterial ($paO_2 < 60$ mmHg con $FiO_2 0,5$). Sin embargo, no deben utilizarse los mismos criterios que en VMC, ya que el uso de la VNI debe ser mucho más precoz, pues la indicación no va a ser sustitutiva sino preventiva en el proceso del FRA.

En niños ya se apostó hace unos años por el uso de la VNI en NAQ severas, como uno de los cambios que influyeron en su tratamiento (96). En dicho grupo, la VNI ha demostrado eficacia para mejorar la hipoxemia y los signos y síntomas de FRA, evitando la intubación y sus riesgos (92, 97, 98). La eficacia de la VNI se ha evaluado en el FRA hipoxémico a través de diversas variables respiratorias. En un grupo de pacientes con FRA hipoxémico se estudiaron variables respiratorias anteriores a la aplicación de BLPAP nasal y tras 1 hora de su instauración. Tras iniciar la VNI el parámetro que descendió más significativamente fue la frecuencia respiratoria (FR) (99). En otro estudio se evaluó la eficacia del BLPAP por la mejoría en la oxigenación a través del descenso de las variables respiratorias (100). Un factor importante en el éxito parece ser el inicio precoz de la VNI en el curso del FRA (101).

Introducción

De la misma manera que en adultos, hemos resumido a continuación (**Tabla 3**) los trabajos pediátricos más significativos con FRA hipoxémico, destacando los casos de neumonía y el resultado de la VNI.

Tabla 3. Estudios pediátricos más relevantes con FRA hipoxémico (neumonía) tratados con VNI y tasas de éxito-fracaso. Abreviaturas: pt= paciente; ep.= episodios; m= meses; a= años; Agd. = agudizado; a. = año; Nm= Neumonía; FRA= Fracaso respiratorio agudo; FRC= Fracaso respiratorio crónico; BLPAP= bilevel positive air pressure ventilation.

Autores	Tipo de estudio	Nº Pacientes Nm/global + VNI	edad	Período - Centro	Tasa éxito global NIV	Tasa Fracaso en Neumonía	Incluidos
PEDIATRICOS							
Abadesso C <i>PedReports 2012</i>	Cohorte prospectivo	44/149pt	7,2+/- 20m	11/2006- 01/2010	77,5%	26/44 59%	FRA- apnea-FRC agd- bstrucción (NIV- i)
Mayordomo -Colunga J <i>ICM 2013</i>	Prospectivo observacional multicéntrico	65/390 ep 369pt	6,6 a (1,5-26,5)	01/2010- 01/2011 multicéntrico	81,3%	17,2%	Todas causas de FRA
Pons-Odena <i>JPIC 2014</i>	Retrospectivo	62pt	4,3 a (1,5- 9,9)	01/2005- 12/2009	79,4%	7/34 20,6%	FRA (Nm) 34pt
<i>Fortenberry JD Chest1995</i>	Retrospectivo	15/28	8a(4/204)	01/1990- 05/1991	90%	2/15 13%	FRA +BLPAP

2.4.4. Factores predictores de fracaso de la ventilación no invasiva

El análisis predictor de los factores relacionados con el éxito o el fracaso de la VNI es uno de los puntos clave en el proceso de mejora de las indicaciones y evaluaciones de la eficacia de esta técnica. Existen varios estudios realizados en población adulta que identifican como factores predictores de fracaso de la VNI (tanto en población general como en patologías específicas) el edema agudo de pulmón (EAP), la enfermedad pulmonar crónica obstructiva (EPOC) o el paciente inmunodeprimido. En el estudio de Spada *et al.* (51) concluyen que el cociente SF en pacientes inmunocompetentes puede ser útil en decisiones clínicas así como para evitar la intubación urgente. Y de esta forma, anticiparse al uso de la VNI en este tipo de pacientes con cáncer en donde se prevea que el fracaso es mayor.

Recientemente se han ido sumando los siguientes factores: empeoramiento radiológico (infiltrado) a las 24h del ingreso, SOFA “score” máximo y elevación de la frecuencia

cardíaca (FC) o descenso del PF y el Bicarbonato después de 1h de recibir VNI (79). Sin embargo, en la población infantil, escasean este tipo de estudios (**tabla 4**) y además están basados en datos retrospectivos o analizan exclusivamente pacientes con una patología concreta (bronquiolitis frecuentemente).

Así pues, en la edad pediátrica los factores predictores de éxito de la VNI que se han descrito hasta el momento, son: la disminución en la FC y la FR de forma significativa tras 1 h de VNI (102), la mejoría apreciable del cociente PF desde la 1ª hora (92), el nivel de FiO₂ tras 1h de VNI (103), la enfermedad de base y la FR antes de la VNI (104). Los factores predictores independientes de fracaso de la VNI en la edad pediátrica son una presión media de las vías aéreas >11,5 cmH₂O y FiO₂ > 0,6 cm H₂O (105), FRA tipo 1 (frente a FRA tipo 2), una puntuación de PRISM más alta o la menor disminución de la FR durante la VNI (106). SDRA o una elevada puntuación en el score PLOD (36). Una puntuación más alta del PRISM2, sepsis o elevados requerimientos de FiO₂ al inicio de la VNI (107). Una elevación en la TA sistólica a las 2h de iniciada la VNI de forma electiva se asoció con fracaso (reintubación) (104). Los factores pronósticos de fracaso en la Tesis publicada en 2013 por Dr Pons (58) (<http://hdl.handle.net/10803/126115>) fueron para la cohorte general los siguientes: CPAP en lugar de BLPAP, FRA tipo II, valores menores de SF a las 2h, valores de FC a las 2h mayores o un menor descenso de la FC a las 2h.

En el estudio pediátrico publicado en 2005 Bernet *et al.* (103) sobre 42 pacientes (6 neonatos, 11 pacientes post-operados de cirugía cardíaca) encontraron una eficacia de la VNI del 57%, y tan sólo un dato, necesidad de FiO₂> 0.8 a la hora, como predictor de fracaso de la VNI (valor predictor negativo 71%). Las limitaciones de este estudio son: la heterogeneidad de la muestra y de las indicaciones de la VNI (electiva, post-extubación) y el uso de un respirador convencional con módulo de VNI con las limitaciones en la sincronía y menor compensación de fugas que presentan.

Es importante conocer cuáles son los factores predictores de fracaso de la VNI, para no prolongar su uso en aquellos pacientes que van a fracasar. A este respecto, hay estudios en población adulta que hablan incluso de un aumento de la mortalidad (108).

Introducción

Tabla 4. Factores predictores de éxito o fracaso de la VNI publicados hasta la fecha. Abreviaturas: n= nº de pacientes; a= años; MAP= Presión media de las vías aéreas; SDRA= síndrome de distrés respiratorio agudo; FRA= fracaso respiratorio agudo;FR= frecuencia respiratoria.

Autores	Año	Tipo de estudio	n	Predictores	Patología-Edad media
Essouri	2006	Retrospectivo	114	<u>Multivariante:</u> SDRA Puntuación PELOD elevada <u>Univariante:</u> PRISM Disminución de pCO ₂ a las 2h	
Bernet	2005	Prospectivo	42	FiO ₂ > 80% a la hora	Heterogénea 2,45a
Joshi	2007	Retrospectivo	45	Enfermedad pulmonar parenquimatosa Edad < 6años FiO ₂ > 60% en primeras 24h pCO ₂ ≥ 55 mmHg en primeras 24h	
Larrar	2006	Prospectivo	53	PRISM elevado Menor disminución de pCO ₂ a las 2h	Bronquiolitis (CPAP nasal)
Campion	2006	Prospectivo.	69	Apneas Alta pCO ₂ pre-VNI PRISM elevado	Bronquiolitis
Mayordomo	2009	Prospectivo	116	FRA tipo 1	FRA I(32.8%) II (67.2%); 10,3m
Mayordomo	2009	Prospectivo.	47	PRISM elevado Descenso de FR a la hora y a las 6h. <u>Multivariante:</u> Mayor disminución de FC: primera hora Ausencia un cuadro clínico detonante	Bronquiolitis. 1,7m
Yañez	2008	Prospectivo. Aleatorización.	50	Descenso de FR a la hora Descenso de FC a la hora y a las 6h. PF mejora desde la primera hora	FRA
Muñoz-Bonet	2010	Prospectivo	47	MAP >11,5 cmH ₂ O FiO ₂ > 0,6 cm H ₂ O	1m-16 ^a . FRA Moderada-Severa
Lum	2011	Prospectivo	278	PRISM2 Sepsis Elevados requerimientos de FiO ₂ Anormal FR	FRA y VNI electiva 8,7 m
James CS	2011	Retrospectivo	83	Multivariante Enfermedad de base (antes VNI) Anormal FR (antes VNI) TAS> (a las 2h en VNIe)	Heterogénea- 13,5m
Dohna-Schwake C	2011	Retrospectivo	73	Multivariante pH menor tras 1-2 hr de VNI (ph<7,25)	Heterogénea 9,5a FRA VNI electiva.
Mayordomo	2013	Prospectivo Observacional Multicéntrico	390	Multivariante SF (1 hr) Edad PRISMIII (24h)	FRA.(42% bronquiolitis) 6,5a
Pons	2013	Retrospectivo	62	Multivariante SF (2h)	FRA hipoxémico, VNI inicial. 4,3a

2.4.5. Otras indicaciones de la ventilación no invasiva (electiva, rescate y otras)

La VNI se puede utilizar además como una alternativa para facilitar el proceso de destete en aquellos pacientes que precisaron VMC, y prevenir de esta forma el desarrollo de FRA tras la extubación. El número de días y horas de aplicación de la VNI varía, dependiendo de la gravedad y del curso de la IRA (109).

En la búsqueda de factores predictores de fracaso, deben analizarse por separado estos grupos de pacientes, VNI inicial, post-extubación y paliativa tal como se recomienda en un estudio realizado en bronquiolitis (110). En estudios preliminares sobre aplicación de la VNI tras la extubación (electiva y de rescate) se han hallado diferencias significativas en el análisis univariante, entre los grupos (éxito y fracaso) para: la disminución de la FR a las 6 horas, la FiO_2 a la 1ª hora y el cociente PF a las 6 horas. La condición neurológica se asoció también con fracaso de la VNI. En el análisis de regresión logística múltiple no se identificó ninguna variable como predictor independiente en resultados de VNI. Es más frecuente que fracase la VNI cuando se aplica en el FRA de instauración precoz (rescate rVNI) que cuando se aplica de forma electiva (eVNI) (111). El uso de la VNI en el FRA hipoxémico postextubación ha demostrado por el momento resultados negativos (108).

La VNI no sólo ha demostrado utilidad en el FRA con respiradores específicos de VNI sino que también se puede aplicar con respiradores de VMC (112, 93). En relación a esto, desde 2007 se está realizando VNI en la UCIP del HSJD de forma práctica con un tubo nasofaríngeo cortado a 7 cm y conectado con 2 niveles de presión en respiradores de ventilación convencional que tienen un trigger aceptable para lactantes (Servo i) (113).

En la última “Conferencia de Consenso sobre bronquiolitis aguda” se reconoció un papel específico para la VNI en niños que padecen bronquiolitis aguda con apneas y FRA debido a laringotraqueomalacia o fibrosis quística (114).

Introducción

La VNI es factible y puede ser beneficiosa en pacientes pediátricos con FRA afectos de enfermedades neuromusculares. Según algunos autores, es una opción terapéutica de primera línea, segura y efectiva, para lactantes y niños con enfermedades neuromusculares siendo éstos los candidatos ideales, puesto que la VMC (intubación y sedoanalgesia) debilitaría aún más los músculos respiratorios, dificultaría el destete y frecuentemente conllevaría a una traqueotomía definitiva (115, 116). Los autores incluso consideran utilizar una sedación consciente para facilitar el acoplamiento del paciente antes de renunciar a la VNI (117).

La VNI ha demostrado ser igual de útil en el FRA de pacientes pediátricos con patología oncológica (76). Sin olvidar la indicación paliativa en pacientes oncológicos y neurológicos que pueden beneficiarse de la técnica para mejorar un proceso intercurrente o paliar los síntomas de la dificultad respiratoria (118, 119).

Al igual que en adultos, su papel en otras enfermedades como: bronquiolitis aguda sin apneas, FRA en pacientes neuromusculares, estatus asmático, SDRA e IRA tras la extubación está incrementándose, aunque no se encuentra totalmente definido. Todas estas recomendaciones de adultos no han sido aún validadas en Pediatría, y por tanto, teniendo en cuenta las características específicas de los pacientes pediátricos, son imprescindibles más estudios para poder definirlos (120). Sin embargo, las guías alemanas dan un grado de recomendación C para el tratamiento con VNI en el FRA, especialmente en aquellos pacientes con: fibrosis quística, enfermedades neuromusculares, o inmunocomprometidos (86).

En un reciente estudio describen los beneficios fisiológicos del uso de la VNI para la preoxigenación antes de la intubación programada (121)

2.5. SISTEMAS DE PUNTUACIÓN CLÍNICOS-“SCORES” EN UCIP

2.5.1. Escalas de valoración general

El número de sistemas de puntuación clínicos está aumentando de forma notable tanto en los servicios de investigación como en la medicina clínica. Y con ello, su complejidad, ya que incluyen en su recogida de datos numerosas variables. El desarrollo de un buen “*score*” requiere que el sistema sea: claro, fácil de definir, con variables de resultado relevantes, que la adhesión a los estándares metodológicos esté correctamente definida y que suponga una necesidad específica. Para reducir al mínimo el sesgo de observación, los elementos de datos utilizados para crear un “*score*” deben ser seleccionados a priori y recogidos a doble ciego para el resultado (122). La valoración mediante “*scores*” y/o relaciones entre diversas variables es una medida de las UCIs para mejorar la calidad asistencial, anticipar la evolución de la patología, predecir el pronóstico y servir de guía en el adecuado manejo del paciente. Hay que tener en cuenta, que son de utilidad al plasmar de forma más objetiva la evolución del paciente, pero que no pueden ser la herramienta fundamental para la toma de decisiones a título individual. Actualmente, existen varios índices pronósticos de mortalidad disponibles en las UCIP que tratan de cuantificar objetivamente la gravedad del paciente crítico (123), estimando la probabilidad de muerte que presenta según su estado clínico (124). Dichos sistemas han supuesto una importante revolución y avance, aunque todavía queda por definir cuáles son exactamente los “resultados”, si dependen de quién recoge los datos (médico, administrador, epidemiólogo, etc) y del criterio con el que se formula la pregunta (125). Por otro lado, las escalas que recogen datos durante las primeras 24h del ingreso en UCI pueden estar sesgadas por la calidad de la asistencia, lo que se conoce como el efecto Boyd y Grounds (126). Los sistemas de valoración que recogen datos sólo en el momento del ingreso evitan este sesgo.

En el ámbito de la VNI no existen actualmente “*scores*” aplicables de forma práctica (valoración clínica-gasométrica-pronóstica de morbilidad) que nos indiquen si el paciente va a fracasar o bien, podemos continuar con dicha técnica. Por ello, hasta el

momento, nos apoyamos en diferentes factores predictores de éxito o fracaso que van siendo publicados en pacientes pediátricos a título individual.

2.5.2. Escalas de valoración específica por órgano o enfermedad

En pediatría existe una amplia diversidad de escalas según patologías (“*Glasgow*”, “*Injury Severity Score*”, “*Índice de Trauma Pediátrico*” (ITP), “*Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage kidney*” (RIFLE), *Aristóteles*, etc). Dentro de la patología respiratoria en Pediatría hay escalas que utilizan variables sólo clínicas; como la escala “*Silverman*” en neonatos o la escala “*Taussig*” para la obstrucción respiratoria alta, clínicas y gasométricas; como la escala “*Wood-Downes*” (127) en la bronquiolitis/asma o el “*Índice pulmonar*” para la dificultad respiratoria baja o bien, sólo gasométricas; (cociente de oxigenación). Otras escalas tienen en cuenta también datos radiológicos y analíticos, como la escala “*Clinical Pulmonary Infection Score*” (CPIS) (128) para la neumonía asociada al ventilador. Algunas UCIP, como la del Hospital Sant Joan de Déu (HSJD), han creado sus propios scores con buena difusión a nivel nacional “*Score HSJD*”, para la bronquiolitis. Para los pacientes con patología respiratoria aguda infecciosa (tipo neumonía) la clasificación de la misma se valora según los criterios CDC.

Escalas que valoran daño pulmonar (LPA-SDRA)

Dentro del ámbito de los Cuidados Intensivos hay algunos “*scores*” que tratan de estratificar el daño pulmonar. Una de los “*scores*” más utilizados inicialmente para describir SDRA grave en los adultos (17) ha sido el “*score de Murray*”, aunque también se ha utilizado para la estratificación del riesgo. Valora 4 ítems: radiológico (clasificación en 4 cuadrantes), nivel de PEEP, hipoxemia (mediante cociente paO_2/FiO_2) y complianza. Todos ellos con una puntuación (0-4) de forma individual y la suma de todos ellos dividiendo entre 4 nos dará la puntuación final para clasificar al paciente según la puntuación obtenida en: no LPA, LPA moderado, LPA severo o SDRA. Anteriores estudios, han adaptado este “*score*” para Pediatría (129) y se ha demostrado que se asocia con la mortalidad en los niños (130). Sin embargo, también

requiere muestreo arterial para el cálculo del PF. Recientemente se ha modificado dicho “score” y se ha adaptado de forma que la valoración de la hipoxemia pueda realizarse mediante el cociente SF, denominándose la equiparación: “NLIS score”, “Original pediatric modified lung injury score” (tabla 5), un nuevo y no invasivo “score” derivado del anterior que sustituye al PF por el SF (49).

Tabla 5. “Modified pediatric noninvasive lung injury score” (49).

Puntuación	0	1	2	3	4
NºCuadrantes	0	1	2	3	4
SpO ₂ /FiO ₂	>264	233-264	206-233	148-206	<148
PEEP ; EPAP	≤4	5-6	7-8	9-11	≥12
Complianza	>0.85	0.75-0.85-	0.55-0.74-	0.30-0.54-	<0.3-
Infiltrado Rx: Unilateral / Bilateral					

Se han descrito de forma anecdótica otras escalas de utilidad para valorar el SDRA (131) en niños.

2.5.3. Escalas pronósticas de valoración general

La base de los sistemas de valoración de gravedad genéricos (PRISM, PIM, TISS) es la suposición de que la gravedad de una enfermedad puede medirse mediante la cuantificación de la alteración de diversas variables fisiológicas. Uno de los más usados, es la puntuación de riesgo de mortalidad pediátrica (no disponible en prematuros ni adultos) o “Pediatric Risk of Mortality score” (PRISM) (132) , conocida posteriormente como PRISM II, que consta de 14 variables con 32 rangos, recogiendo el peor valor de cada una durante las primeras 24 h de cuidados intensivos. Desde hace varios años se comenzó a utilizar una versión más sencilla del PRISM, el PRISM-III (Tabla 6), que incluye 17 variables con 14 rangos (133) y recoge el peor valor de cada una durante las primeras 12-24 h de cuidados intensivos (PRISM III-12) o (PRISM III-24). Tanto el PRISM, como el PRISM II se han utilizado para valorar gravedad de patología respiratoria en UCIP.

Introducción

Aunque ya desde el año 2003 disponemos de otro índice más sencillo de aplicar como es el Paediatric Index of Mortality (PIM2) (134), versión mejorada del descrito en 1997 no nos extenderemos en su descripción al no ser objeto de análisis en la Tesis.

Tabla 6. PUNTUACION DE RIESGO DE MORTALIDAD pediátrico (PRISM). CÁLCULO DEL LOGIT PRISM: $(0,207 \times \text{PRISM}) - (0,005 \times \text{edad en meses}) - (0,433 \times \text{cirugía previa [Sí = 1, No = 0]}) - 4,782$. **PROBABILIDAD DE MUERTE** = $(e^{\text{Logit}} / 1 + e^{\text{Logit}}) \times 100 = \%$ de mortalidad. Se suele evaluar al ingreso y periódicamente (c/24-48 h). Abreviaturas: TP: Tiempo de protrombina. TPT: Tiempo parcial de tromboplastina; mg= miligramos; mEq= mili equivalentes

	< 1 año	TODOS	> 1 año	Puntuación
TAS (mm Hg)	130-160		150-200	2
	55-65		65-75	2
	> 160		> 200	6
	40-54		50-64	6
	< 40		< 50	7
TAD (mm Hg)		> 110		6
Frecuencia cardíaca (lpm)	> 160		> 150	4
	< 90		< 80	4
Frecuencia respiratoria (rpm)	61-90		51-70	1
	> 90		> 70	5
	Apnea		Apnea	5
paO₂/FiO₂		200-300		2
		< 200		3
paCO₂ (torr)		51-65		1
		> 65		5
Glasgow		< 8		6
Reacción pupilar		Anisocoria/midriasis		4
		Fijas y midriáticas		10
TP/TPT		> 1,5 veces/control		2
Bilirrubina total (mg/dl)		> 3,5 en > 1 mes		6
Potasio (mEq/l)		3-3,5		1
		6,5-7,5		1
		< 3		5
		> 7,5		5
Calcio (mg/dl)		7-8		2
		12-15		2
		< 7		6
		> 15		6
Glucosa (mg/dl)		40-60		4
		250-400		4
		< 40		8
		> 400		8
Bicarbonato (mEq/l)		< 16		3
		> 32		3

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. HIPÓTESIS

3.1.1. Hipótesis principal

El valor del cociente SF es predictor independiente de fracaso de la VNI en el paciente hipoxémico debido a neumonía.

3.1.2. Hipótesis secundarias

1. La VNI de forma inicial (VNI) es efectiva en el FRA hipoxémico (neumonía) en el paciente pediátrico.
2. La identificación del SDRA según la clasificación de “Barcelona” o de “Berlín” mediante el cociente SF permite detectar a aquellos pacientes con FRA debido a neumonía y tratados con VNI con mayor riesgo de fracaso.
3. La efectividad y los factores predictores de fracaso en los pacientes de las dos cohortes clasificados de acuerdo a la clasificación de SDRA de “Barcelona” son diferentes
4. La VNI es efectiva en el tratamiento del paciente inmunocompetente con SDRA leve.
5. La edad es un factor pronóstico de fracaso de la VNI, entendiendo mayor riesgo de intubación a menor edad.

3.2.1. Objetivos generales

Determinar si el cociente SF es una variable con valor predictor de fracaso durante las primeras horas de tratamiento con VNI, en la cohorte a estudio.

3.3 Objetivos específicos

1. Determinar la efectividad de la VNI en una cohorte pediátrica específica con FRA hipoxémico por neumonía.
2. Determinar los factores predictores de éxito o fracaso de la VNI en la cohorte general durante las primeras horas de tratamiento con VNI
3. Evaluar si la identificación de SDRA mediante la clasificación de “Barcelona” o de “Berlín” a través del SF, es capaz de diferenciar aquellos pacientes más susceptibles de fracaso.
4. Determinar la efectividad y factores pronósticos de fracaso en la cohorte general según la clasificación SDRA Barcelona.
5. Estudiar si las cohortes establecidas según clasificación SDRA de Barcelona, presentan diferencias fisiológicas significativas previo al inicio de la VNI
6. El nuevo score de Murray modificado por Khemani “NLIS score” es útil para clasificar a aquellos pacientes hipoxémicos y diferenciar los que más tendencia tienen hacia el fracaso
7. Determinar qué proporción de pacientes cambiaron de clasificación SDRA según radiología a las 24-72h y cociente SF
8. Determinar la efectividad de la VNI en el tratamiento del paciente inmunocompetente con SDRA leve.

Hipótesis y objetivos

9. Determinar la efectividad y los factores pronósticos de fracaso en la cohorte general según la edad
10. Crear un árbol de decisión diagnóstico-terapéutico en función del cociente SF y la clasificación SDRA en la cohorte general a estudio.
11. Evaluar la seguridad de la técnica, analizando su morbilidad y mortalidad asociada.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. TIPO DE DISEÑO

Estudio retrospectivo en los últimos 8 años (entre Marzo 2005 y Abril 2013), con muestreo consecutivo de pacientes diagnosticados de FRA hipoxémico por neumonía, ingresados en la UCIP del HSJD de Barcelona y tratados con VNI de forma inicial (VNI-i).

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación: “Fundació Sant Joan de Déu”.

4.2. FASES DEL ESTUDIO

4.2.1. Fase de recogida de información: realizado durante el período de estudio, se anotaron los datos en hojas diseñadas para la recogida de datos por: médicos adjuntos, residentes, enfermería, etc. (**Anexo 2**). Se incluyeron posteriormente en una base de datos electrónica por un becario.

4.2.2. Fase de estudio de intervención: se recogieron los datos que analizar tras la selección del tipo de paciente a estudio.

4.2.3. Fase de análisis: se analizaron a posteriori los datos seleccionados en el período anterior.

4.3. POBLACIÓN A ESTUDIO (SUJETOS)

4.3.1. Descripción de la muestra. Período de estudio

Durante el periodo de estudio comprendido entre Marzo 2005 y Abril 2013, se recogieron: datos de mortalidad, número de pacientes ingresados en UCIP, número de

pacientes respiratorios en UCIP con fracaso respiratorio hipoxémico (neumonía), y de estos, los que recibieron VNI de forma inicial (VNI-i).

4.3.2. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión: niños con FRA o FRC agudizado debido a neumonía que cumplen al menos una de las siguientes condiciones:

- a) Importante disnea en reposo o hipoxemia definida por la necesidad de precisar $FiO_2 > 35\%$ para mantener $SpO_2 > 95\%$.
- b) FR por encima de 2 desviaciones estándar (DE) del rango normal para la edad del niño (135).

Aquellos pacientes codificados en el diagnóstico al alta como “Neumonía” (etiología por diversos gérmenes). Se define como neumonía: un nuevo infiltrado pulmonar en la radiografía de tórax al ingreso y signos y síntomas de infección respiratoria de tracto respiratorio inferior. Los pacientes fueron diagnosticados de neumonía según criterios CDC (136, 137) (**Anexo 3**). De aquellos pacientes que cumplían los criterios de inclusión, se seleccionaron aquellos que recibieron VNI-i. El cálculo de la FiO_2 si el paciente llevaba gafas nasales se realizó de acuerdo a la siguiente fórmula: $(FiO_2 = 20 + 4 \times \text{Flujo de } O_2 \text{ en lpm})$ (138).

Criterios de exclusión:

- a) Pacientes con indicación paliativa de VNI o pacientes portadores de traqueostomía. El uso de la técnica en pacientes con orden de “no intubar”, o bien contraindicaciones para su uso, justifica que precisen de un análisis separado de la población general, pues supondría un sesgo importante ante la alta frecuencia de fracaso de la VNI en este subgrupo de pacientes.
- b) Valores no fiables de saturación de oxígeno por mala captación del sensor de pulsioximetría o por relleno capilar prolongado.
- c) Haber recibido VMC previa.

- d) alguna contraindicación para la VNI (Parada cardiorrespiratoria, inestabilidad hemodinámica a pesar de cargas de volumen y tratamiento vasoactivo por encima de 10 mcg/kg/min de dopamina), arritmia grave, puntuación en la escala de coma de “Glasgow” menor de 10, traumatismo, cirugía o deformidad facial (si “*helmet*” no disponible), parálisis de cuerdas vocales, neumopatía bullosa, neumotórax no drenado, necesidad de intubación endotraqueal para manejar secreciones o proteger la vía aérea, sangrado activo de tracto gastrointestinal superior).
- e) Pacientes con necesidades de oxígeno inferiores al 35% para mantener $SpO_2 > 95\%$.
- f) Pacientes con valores de $SpO_2 > 97\%$, puesto que la curva de disociación de la hemoglobina no varía en dichos valores (48).
- g) Datos clínicos que planteen dudas respecto a la medición de la pulsioximetría (ej. uso de medicamentos vasoactivos).

Todos los pacientes recibieron periódicamente antibioterapia empírica en relación a los protocolos del momento. Todos recibieron profilaxis con ranitidina frente a úlcera por estrés. Aquellos que asociaron en el cuadro clínico sibilancias recibieron nebulizaciones con salbutamol y/o corticoterapia.

4.3.3. Método de muestreo

Se realizó muestreo consecutivo de pacientes diagnosticados de FRA hipoxémico secundario a neumonía (de acuerdo a los criterios de inclusión y criterios CDC) ingresados y tratados con VNI durante el período de estudio. La decisión de iniciar VNI fue a cargo del adjunto de guardia de UCIP del momento.

Se definió FRA como aquel patrón con desbalance entre ventilación-perfusión, hipoxemia y condensaciones parenquimatosas en la radiografía de tórax, clasificándose las de tipo 1 (hipoxémicas) según los criterios clínicos y fisiopatológicos modificados de Teague *et al.* (2). CPAP fue considerado como un tipo de VNI (139, 140).

Para la clasificación de SDRA se usaron los criterios de la definición de Berlín (141) estimando el PF a través de la fórmula matemática propuesta por Khemani ($PF = SF - 76/$

0,62) para poder clasificar a los pacientes en SDRA leve-moderado-grave. Aquellos pacientes con SDRA leve o sin SDRA los consideramos “NO SDRA” y aquellos con SDRA moderado o grave como “SDRA”.

La VNI se consideró de éxito cuando la VMC no fue necesaria, y de fracaso si precisó de la misma. La eficacia de la VNI se definió como: N° de pacientes no intubados / N° pacientes sometidos a VNI. Se excluyeron del análisis los pacientes en que se retiró la VNI por aparecer alguna contraindicación.

Se recogieron datos demográficos de cada paciente, enfermedad de base, constantes pre VNI, al inicio de VNI, a las 2, 8, 12, 24 y 48h. (FC, FR, SpO₂), parámetros administrados (IPAP, EPAP, FiO₂), cocientes derivados de las constantes (SF; SF12h/SFinicio) o bien índices calculados a través de fórmulas matemáticas de otros autores (NLIS, SF según Lobete y Khemani (49,56).

Se recogieron todas aquellas pruebas complementarias referentes al diagnóstico microbiológico (serologías, aspirados nasofaríngeos incluyendo PCR “multiplex” para virus respiratorios, aspirados bronquiales y hemocultivos) junto a fórmula leucocitaria con neutrófilos (incluyendo reactantes de fase aguda “PCR y PCT”) de los episodios a estudio. Aquellos casos con sospecha de infección bacteriana recibieron antibioterapia.

4.3.4. Cálculo del tamaño muestral

Dado que nuestra cohorte general se centra en pacientes con FRA por neumonía buscamos tasas de intubación en adultos y niños con neumonía que reciben VNI. Puesto que el factor a aleatorizar como factor de riesgo (SF bajo) no está tan estudiado en la literatura y de manera indirecta sí podemos encontrar el SDRA como factor de riesgo que tiene relación con cocientes SF bajos, utilizamos el SDRA como aleatorización, ya que partimos de pacientes con neumonía que reciben VNI.

En el único trabajo en adultos aleatorizado (77) que asegura la eficacia de la VNI en pacientes con NAQ y FRA severo se observa una frecuencia de intubación en pacientes

con neumonía que reciben VNI de un 21%. En dicho trabajo se muestran los beneficios de la VNI, en términos de menor tasa de intubación y mayor supervivencia, para aquellos pacientes EPOC y con FRA hipercápnico. Otro trabajo (79) que estudia el mismo tipo de pacientes (NAQ y FRA severo) recibiendo VNI concluyen que fracasan más aquellos con FRA “de novo” (46%) que aquellos con causa cardíaca o respiratoria previa (26%). Diferentes estudios en adultos, como el de Ferrer (84) en pacientes con hipoxemia severa, que incluía a un 20% de pacientes inmunodeprimidos, presenta tasas similares de fracaso (25%) en pacientes con VNI, y del 26% para aquellos con neumonía y hasta de un 85% en aquellos con SDRA. Otro estudio reciente (142) muestra tasas de intubación para el SDRA en pacientes con FRA hipoxémico de un 61% versus 35% para la cohorte No SDRA, con diferencias incluso por la clasificación de Berlín (31%, 62%, 84% para leve, moderado, grave).

En trabajos publicados en pediatría encontramos tasas similares de fracaso a los trabajos de adultos (57), 17,2% para pacientes con neumonía y de un 50% para pacientes con SDRA. Hay que decir que aunque una de las causas frecuentes de FRA en dicho estudio, fueron la neumonía y el broncoespasmo, la principal causa fue la bronquiolitis, y por tanto la edad media 6,6 meses y peso 7Kg (4,2-12Kg) son mucho menores que en nuestro trabajo. Otro estudio, (99) encuentra una tasa de fracaso para pacientes con FRA por neumonía que reciben VNI algo menor (13%). Sin embargo, en el trabajo de Abadesso *et al.* (143) encuentran una tasa de fracaso más elevada (59%; 26/44 pacientes con neumonía) para aquellos que reciben VNI. En dicho trabajo tanto la neumonía como el SDRA se definieron como factores de riesgo. Essouri *et al.* (36) encuentran en un estudio de un período similar (5 años) y 114 pacientes una menor tasa de éxito para aquellos pacientes SDRA (22%) en comparación con un 77% para la muestra general.

Otro estudio, con el mismo número de pacientes que el nuestro (n = 74) y edad media mayor (9,5 años) que incluye algunos pacientes con FRA postextubación (93) encuentra una tasa de intubación del 25% para niños con FRA que reciben VNI. En dicho trabajo muestran una tabla donde se reflejan las tasas de fracaso (intubación) en los principales estudios pediátricos con FRA siendo la mayoría en torno al 25%. Hemos adaptado y

modificado dicha tabla (**Tabla 7**) para detallar las tasas de intubación en FRA y VNI en la población pediátrica.

Tabla 7. Diferentes estudios pediátricos sobre FRA y tasas de intubación recibiendo VNI.

<i>Estudios</i>	<i>Tasa Intubación</i>
Pancera <i>et al</i> (76)	25,80%
Essouri <i>et al</i> (36)	23%
Joshi y Tobias (144)	26,70%
Yañez (92)	28,00%
Dohna-Schwake <i>et al.</i> (93)	25%
Fortenberry (99)	10,70%
Muñoz-Bonet (105)	19%
Mayordomo Colunga (57)	15,50%
Bernet (103)	43%

Por tanto podemos estimar que la frecuencia de intubación en el grupo VNI en la mayoría de trabajos se sitúa en torno al 25%. Escogemos el 28% por ser hasta la fecha el único estudio aleatorizado y controlado en la eficacia de la VNI en el FRA en lactantes y niños (92) que pudo demostrar una significativa reducción en las tasas de intubación en lactantes y niños con patología respiratoria.

Por todo ello, el cálculo del tamaño muestral no se pudo realizar al inicio del estudio, dado que no fuimos capaces de obtener datos fiables para realizar cálculos del tamaño muestral hasta los datos que conocemos de Yañez en 2008 y otros.

Estimando en Pediatría una frecuencia para la tasa de intubación en el SDRA con VNI del 60%, se precisarían unos 43 pacientes en cada rama para alcanzar un poder del estudio del 80%, algo similar a nuestra muestra.

Así pues, comprobamos a posteriori que el reclutamiento de pacientes alcanzado en Abril del 2013 era adecuado metodológicamente para contrastar nuestras hipótesis.

La variable principal del estudio es la proporción de pacientes que precisan intubación. Aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2 (poder del estudio 80%) en un

contraste bilateral, se precisan 43 sujetos en el primer grupo (control) y 43 en el segundo (experimental) para detectar como estadísticamente significativa la diferencia entre dos proporciones de intubación, que para el grupo control se espera sea de 0.6 y el grupo de ventilación no invasiva de 0.28. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 10%. Para este cálculo se ha utilizado la aproximación del ARCOSENO (Fig. 4).

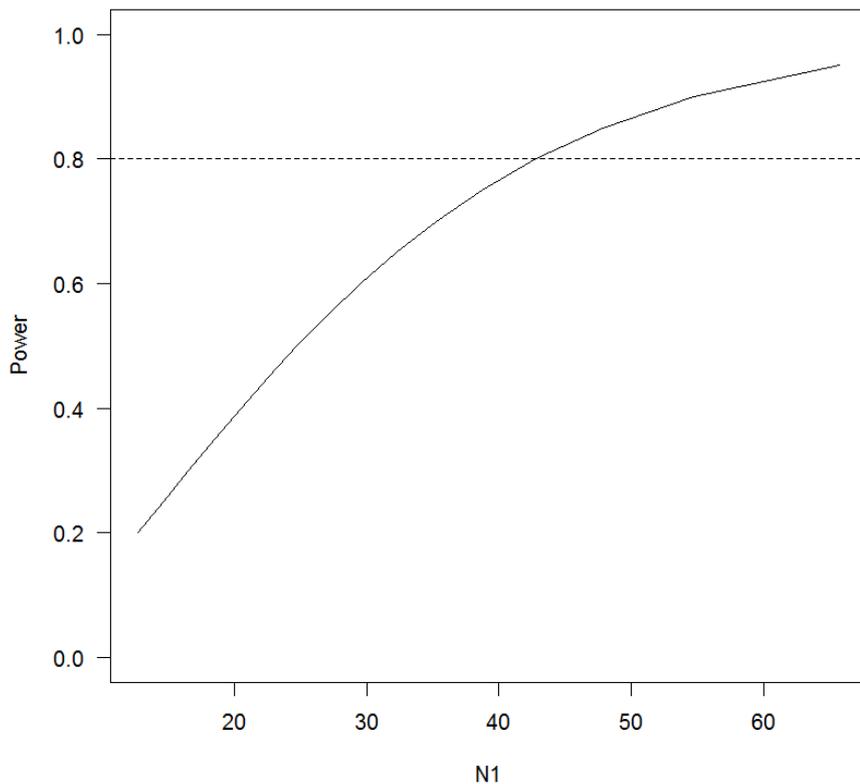


Figura 4. Eje de abcisas: tamaño muestral necesario (N1= número de pacientes). Eje de Ordenadas: poder estadístico. Asumimos que para un poder del 80% se estima un tamaño muestral para N1 de 43 y para N2 de 43. Siendo la probabilidad de intubación de 0,6 en el grupo SDRA(P1) y 0,28% en el grupo control (No SDRA con VNI) (P2) asumiendo un error alpha de 0.05 y poder estadístico 0.8.

Los datos anteriores indican que la tasa de fracaso entre los controles (VNI en neumonía) es 0,28. Si la verdadera tasa de fracaso para los sujetos experimentales (SDRA) fuera de 0,8, habría que estudiar 17 sujetos experimentales y 17 sujetos de control para poder rechazar la hipótesis nula de que las tasas de fracaso de los sujetos experimentales y de control son iguales con una probabilidad (poder estadístico de 0,8).

En la **figura 5** se representa la relación de tamaño muestral y poder, para diferentes probabilidades de intubación 60%, 50%, y 40% en el grupo experimental (SDRA) de un estudio con pacientes con FRA hipoxémico debido a neumonía que reciben VNI.

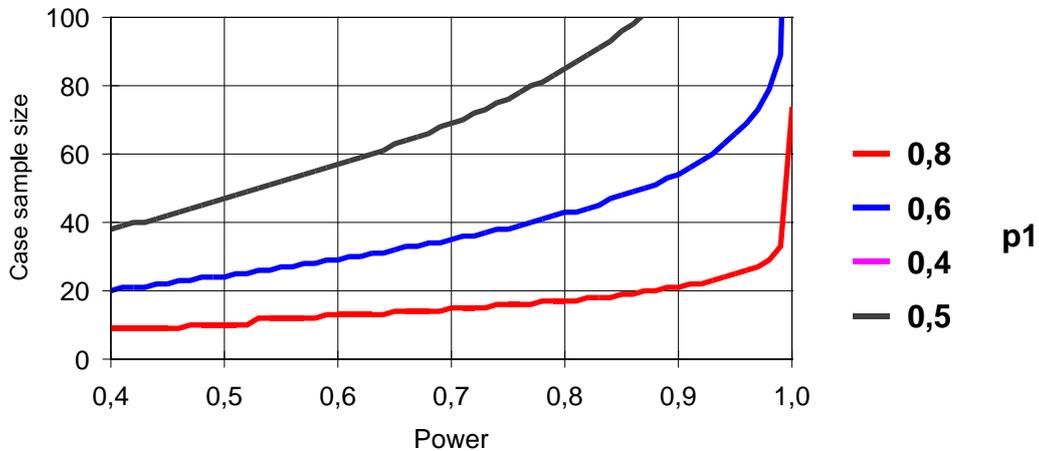


Figura 5. Curva de tamaño muestral y poder del estudio según p0 (probabilidad de intubación) La probabilidad de error tipo I asociada a la confirmación de la hipótesis nula es 0,05. Se usa la prueba χ^2 o la prueba exacta de Fisher para evaluar la hipótesis nula.

4.3.5. Procedencia de los sujetos (Ámbito)

En esta Tesis Doctoral se valoran los datos y estudios realizados en la UCIP del Hospital Sant Joan De Déu (H.S.J.D) de Esplugues de Llobregat, Barcelona. Hospital de Tercer nivel que recibe pacientes desde el nacimiento hasta los 20 años según la patología, y que dispone de 14 camas de pacientes críticos y 4 camas de Cuidados Intermedios.

Recoge un volumen de ingresos anuales aproximadamente de 1000 pacientes, que se ha ido incrementando a lo largo de los años (**Figs. 6 y 7**). Del total de ingresos, precisan soporte ventilatorio aproximadamente el 50%. El uso de la VNI se ha incrementado a lo largo de los años de forma significativa. Durante el período 1999-2003 (35 episodios), 2004 (70), 2007 (100), 2008 (200), 2009 (230). (**Figs. 8 y 9**).

Tendencias ingresos mensuales (2000-2010)

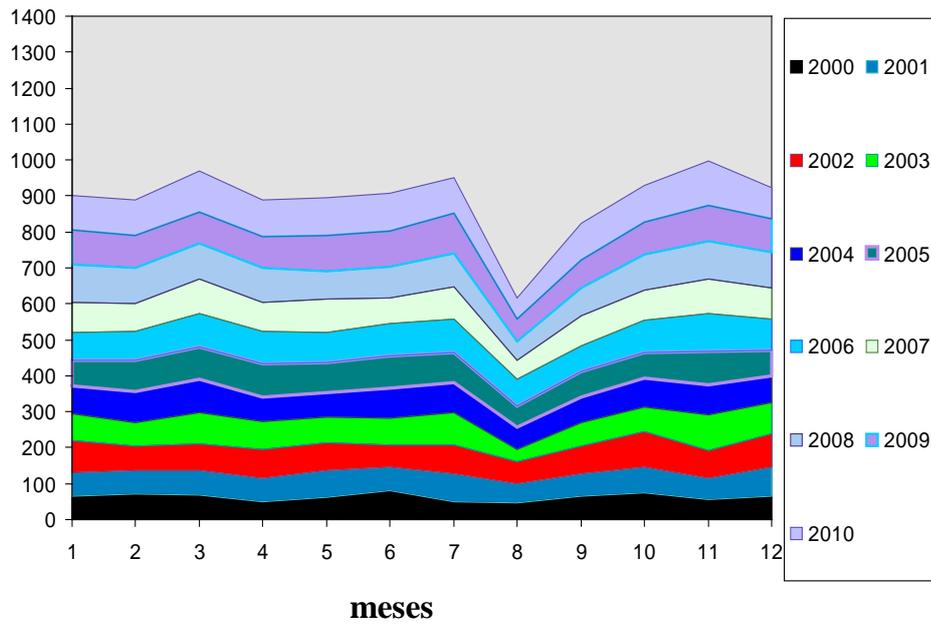


Figura 6. Tendencia mensual a lo largo de los años de ingresos en UCIP

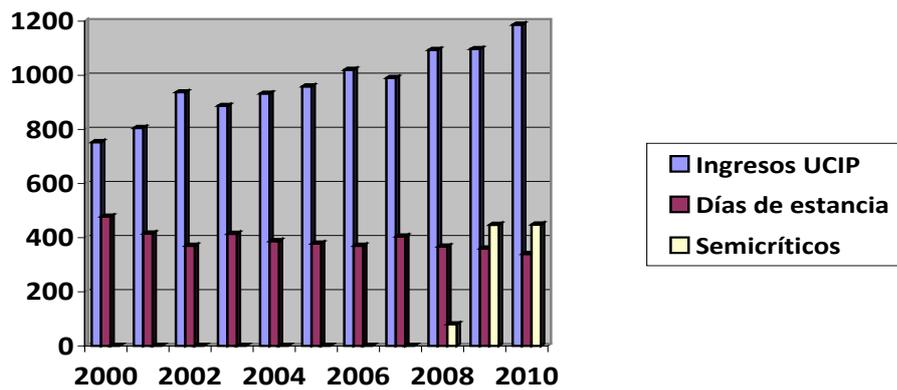
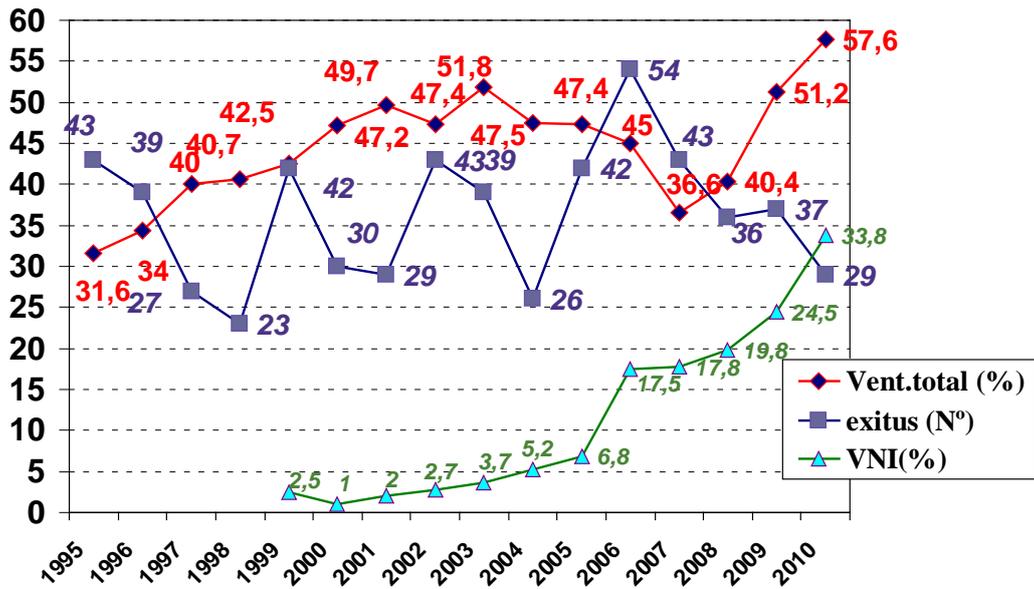


Figura 7. Tendencia anual de ingresos en UCIP/Semicríticos y días de estancia en UCIP.

Material y métodos



Figuras 8. Porcentaje de pacientes ventilados (Total y VNI) y número de éxitos anualmente.

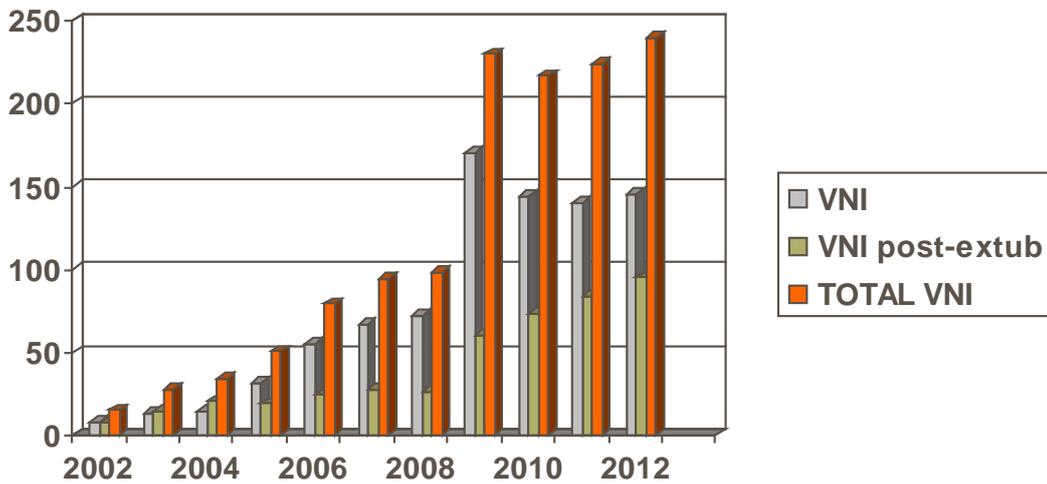


Figura 9. Número de episodios con VNI y VNI postextubación.

4.4. MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS

Se recogieron los datos de forma prospectiva, sin embargo tanto el desarrollo como la validación del conjunto de datos y el análisis se hizo a posteriori. Se incluyeron tanto los datos en relación al período en que se utilizó la VNI, como aquellas variables que pudieran intervenir como posibles factores pronósticos de fracaso (constantes fisiológicas, parámetros pautados en el respirador, radiología al ingreso y radiología a las 24h). También se anotaron las posibles complicaciones y contraindicaciones derivadas de la técnica.

4.4.1. Entrada y gestión informática de los datos

Se utilizó una hoja de recogida de datos, (**ver Anexo 2**) que se extrajo de la historia clínica del paciente (informatizada a partir de Octubre de 2008).

Los datos se han copiado directamente desde la hoja de recogida al programa IBM SPSS Statistics v. 17.0.

4.5. METODOLOGÍA DE APLICACIÓN DE LA VENTILACIÓN NO INVASIVA

4.5.1. Material y Técnicas de aplicación de ventilación no invasiva

Aunque el material ha ido variando con el desarrollo de la tecnología y las casas comerciales, presentamos el utilizado con más frecuencia en nuestro centro, así como el protocolo llevado a cabo para su uso, que fue publicado en el año 2003 (145).

4.5.1.1. Interfases

Se utilizó VNI con CPAP o modalidades con dos niveles de Presión (BLPAP) según las necesidades del paciente, usando las siguientes interfases: buconasal, nasal utilizada como buconasal, nasal y tubo nasofaríngeo. El tubo nasofaríngeo (**Fig. 10**) se utiliza

casi exclusivamente en menores de 3 meses, la interfase nasal como buconasal se utiliza en lactantes menores de 18 meses para los que no se dispone de interfase buconasal: Profile gel (Respironics); la interfase buconasal se utiliza de elección en niños mayores de 18 meses: PerformaTrak (Respironics) o Mirage (Resmed) (mayores de 6 años), Image (Respironics) o Facial total Respironics® (disponible en diversos tamaños) (**Figs. 12,13,14,15,16**); y la nasal (**Fig. 11**) se utiliza como segunda opción para lactantes/niños que no se adaptan a la interfase buconasal (145).

La interfase se elige en función de la edad el tamaño del niño de acuerdo a su comodidad y para evitar las fugas de aire. Inicialmente se aplica manualmente en la cara del paciente, y luego se sujeta mediante un arnés pediátrico en la cabeza. Los apósitos coloides (Comfeel, Biatain Ag, Biatain adhesive, Coloplast®; Peterborough, Cambridgeshire, Reino Unido) o solución de ácidos grasos hiperoxigenados (Mepentol) Bama-Geve® se colocan en los puntos de mayor presión para minimizar las lesiones cutáneas. Un humidificador térmico (Fisher Paykel Healthcare®, Auckland, Nueva Zelanda) fue usado en todos los casos a partir del año 2007. Detallamos los diferentes modelos de interfases que se usaron:

- *Respironics® Buconasal Lite profile <1.*
- *Facial: Comfort Full 2 (S, M, L) Petite 1.*
- *Nasal: Profile Lite gel modelable vented (P, S, MS, M).*
- *ComfortGel modelable + comfort flap (P, S, M, L).*
- *Comfort Classic® (S, M).*
- *Contour Deluxe no vented (P, S, M-L).*
- *Resmed® Buconasal: Mirage Quattro (M, L S: 1-4).*
- *Hans Buconasal: Hans Rudolph VIP 7500, 7600 (P, XS, S, M).*
- *Dräger® Buconasal.*
- *NovaStar vented/no vented (S, M, L).*
- *Tyco® Nasal: Breeze SleepGear con almohadillas 7 almohadillas-3 máscaras.*
- *Interfases de Giulia.*
- *Interfases de Fisher-Paykel para bubble CPAP.*
- *Helmet Castar.*
- *Dispositivo Benveniste a través de prótesis nasofaríngea.*



Figura 10. Tubo nasofaríngeo.

Figura 11. Profile Lite tamaños P,S, M Respironics®.



Figura 12 (izqda). Image tamaños S,M,L Respironics®. **Figura 13 (dcha).** Mirage tamaño M Resmed®.



Figuras 14/15/16. Performatrak® tamaños S,M,L/ Hans-Rudolph 7600® e/ Facial total Respironics®.

4.5.1.2. Respiradores

La elección ideal según el tipo de fracaso fue un respirador específico de VNI con toma de oxígeno (p.ej, BIPAP Vision®), o respiradores convencionales con módulo de VNI.

Material y métodos

En caso de precisar un respirador domiciliario, la administración de O₂ se proporcionó con una entrada por la parte proximal de la tubuladura, siempre que las necesidades de oxígeno fueran inferiores al 60%. Ej. Respiradores de VNI domiciliaria, adaptando un tubo en T a la salida de la tubuladura (ej. VIVO 40). Los respiradores más utilizados fueron BiPAP® Vision® (Respironics, Pittsburg, PA) (**Fig. 17**) y Carina® (Dräger, Lübeck, Alemania) desde 2009 (**Fig. 18**).

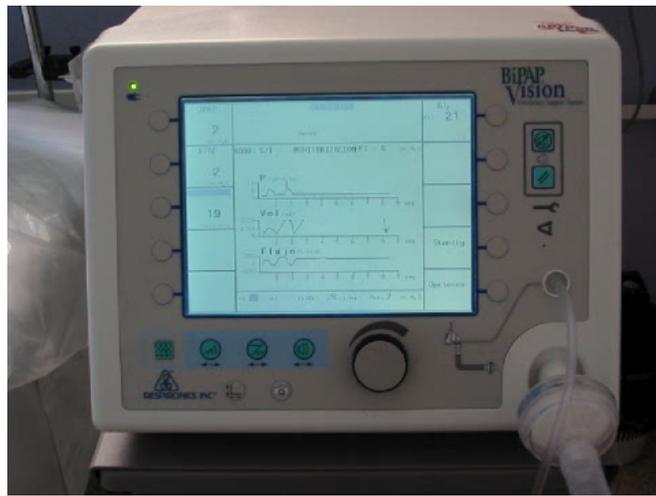


Figura 17. Respirador hospitalario con mezclador de oxígeno. BiPAP Vision Respironics®.



Figura 18. Respirador hospitalario con mezclador de oxígeno. Carina Dräger®.



Figura 19. Respirador hospitalario con mezclador de oxígeno. V60 Philips Respironics®.



Figura 20. Respirador convencional con módulo de VNI. Servo- i Maquet®.

Se establecieron dos periodos basándonos en los diferentes dispositivos introducidos:

2004-2006 BiPAP Vision.

2007-2013 BiPAP Vision, Carina, V60 (**Fig. 19**), Servo-I (**Fig. 20**).

4.5.1.3. Protocolo de estrategia ventilatoria

Basado en el protocolo publicado por el "*Grupo Respiratorio de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos*" (145), modificado recientemente en la tercera

edición del Libro “Ventilación no invasiva en Pediatría”, pendiente de publicación. (Fig. 21).

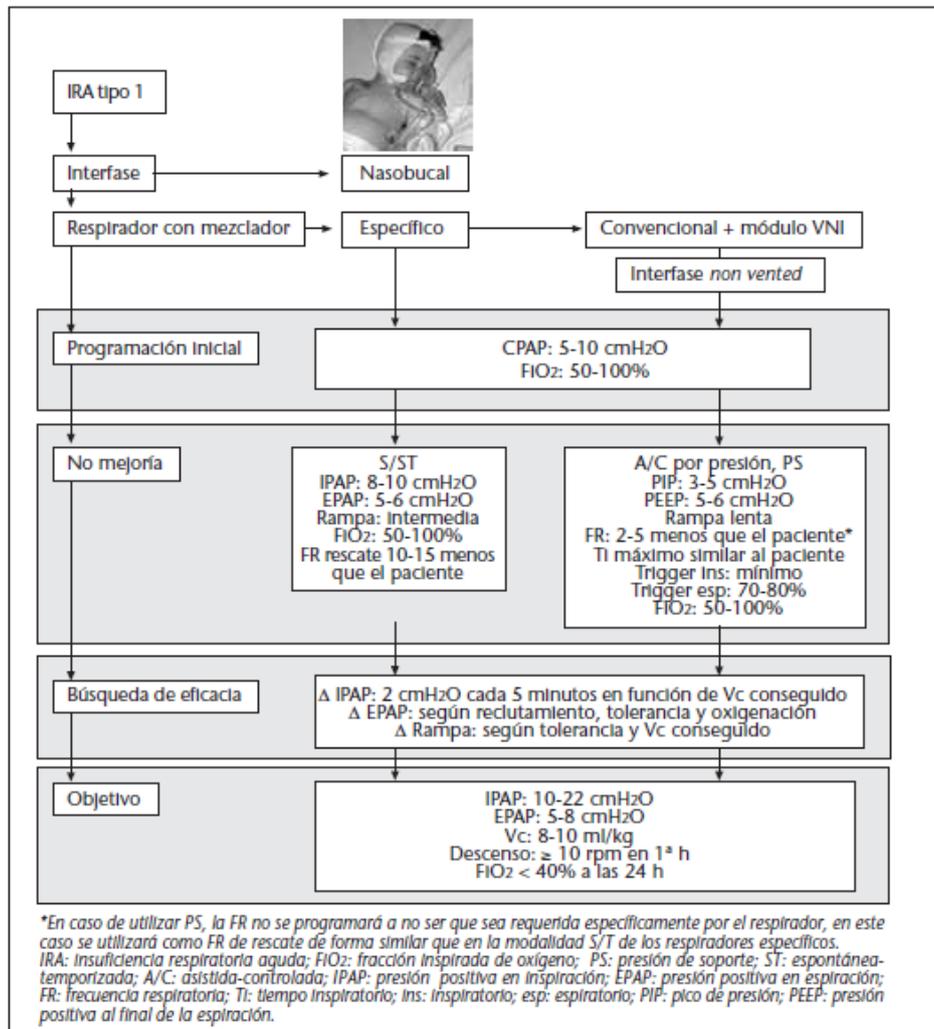


Figura 21. Algoritmos de VNI en insuficiencia respiratoria tipo I. Copiado de A Medina, M Pons, F Martín-Torres Libro de VNI en Pediatría 2ª edición. Con permiso de los autores.

Para la modalidad CPAP los parámetros de inicio fueron 4-5 cmH₂O, y para las modalidades S/T o PS (2 niveles de Presión) IPAP de 6-8 cmH₂O y EPAP a 4 cmH₂O, aumentándose hasta el valor efectivo a los 5 minutos de acuerdo a las necesidades de las vías respiratorias. La IPAP se incrementó en intervalos de 2cmH₂O (hasta un máximo de 22cmH₂O) si el médico consideró que el volumen corriente inspiratorio era insuficiente en base a la auscultación y movimiento torácico, o bien mediante el volumen inspiratorio medido, o basándose en comprobar si aumentaba o no disminuía la hipercapnia o bien, no mejoraba el trabajo respiratorio (sin conseguir un descenso de FR

y FC o menor esfuerzo inspiratorio). CPAP o EPAP se incrementaron hasta 10 cmH₂O, si no se apreciaba una mejoría en la SpO₂ medida por pulsioximetría o paO₂. En algún caso se elevó la EPAP para reducir la reinhalación de CO₂, según se describe en el protocolo. Otras alternativas para reducir la hipercapnia fueron la válvula Plateau (Respironics®). La VNI se retiró, fracasando la técnica (intubación) cuando: la SpO₂ fue inferior al 85%, pCO₂ venosa superior a 65 mmHg a pesar del máximo ajuste de VNI, o aparecieron signos clínicos de empeoramiento progresivo de trabajo respiratorio (apneas frecuentes, descoordinación toraco-abdominal, taquipnea importante, etc), o cuando alguno de los criterios de exclusión apareció. La asistencia con VNI se fue progresivamente descendiendo de acuerdo al grado de mejoría clínica hasta interrumpirse cuando se alcanzaron los siguientes parámetros: FR normal para la edad, necesidades de oxígeno <40%, mejoría significativa en los valores de pCO₂ sin apoyo ventilatorio, y períodos con buena tolerancia clínica sin el apoyo de la VNI. Las gasometrías fueron realizadas si clínicamente estaban indicadas.

Indicación de la VNI en el FRA hipoxémico:

El criterio de inicio de la VNI, puede establecerse al igual que la ventilación convencional mediante la gasometría arterial (pO₂ inferior a 60 mm Hg con FiO₂ 0,5); aunque en muchas ocasiones la valoración clínica, si es posible, objetivada mediante una escala de dificultad respiratoria, será nuestro único punto de apoyo (debido a la dificultad o el riesgo de empeoramiento secundario a la punción arterial).

-Selección de interfase: Modelo buconasal que se adapte mejor a la cara del paciente (Resmed®, Respironics®, etc) o en pacientes adolescentes el modelo facial completo (Respironics®), aunque algunos autores consiguen buenos resultados con mascarilla nasal en adolescentes colaboradores y con las nuevas interfases faciales totales adaptadas para varias edades e incluso lactantes. La interfase nasal puede probarse en lactantes o en pacientes mayores de 10 años colaboradores, y en aquellos que las fugas en la interfase buconasal sean demasiado elevadas y no estén confortables.

-Selección de Respirador: La elección ideal es un respirador específico de VNI con toma de oxígeno (p.ej, BIPAP Vision. Respironics®, V60 Respironics®, Carina Drager®), o en su defecto respiradores convencionales con software para VNI (Servo-i, Maquet®). Los respiradores BiPAP Synchrony (Respironics®), Vs Ultra (Saime®) y VPAP III (Resmed®) disponen de una válvula lateral que permite enriquecer con oxígeno el respirador hasta un 60 – 80% según las características pautadas de presión y frecuencia respiratoria. En caso de disponer de un ventilador específico para VNI sin mezclador de oxígeno (BiPAP S/T-D 30®) se puede administrar oxígeno en una entrada en “T” en la parte proximal de la tubuladura, siempre que las necesidades de oxígeno sean inferiores al 50%. En lactantes menores de 6 meses afectados de bronquiolitis, existen experiencias no publicadas con interfase nasal y respirador específico de VNI con buenos resultados.

-Programación del respirador:

Respiradores específicos de VNI

Iniciar con presión de distensión continua en la vía aérea (CPAP) de 4 – 8 cm de H₂O con FiO₂ entre 0,5 – 1. Aumentar hasta 10 cm de H₂O si no existe mejoría rápida. En caso de ser insuficiente deberemos iniciar una modalidad BLPAP (S/T).

Parámetros iniciales: presión inspiratoria (IPAP): 10 cm de H₂O, presión espiratoria (EPAP): 6 cm de H₂O. Incrementos de IPAP de 2 en 2 cm de H₂O. La IPAP efectiva oscila entre 10 y 22 cm de H₂O, siendo entre 10 – 14 cm de H₂O los valores mejor tolerados. La EPAP recomendada oscila entre 5 – 7 cm de H₂O.

Respiradores convencionales

La modalidad ventilatoria mejor tolerada es la limitada por presión con trigger de flujo ajustando la frecuencia respiratoria entre 2 y 5 respiraciones por debajo de las que realiza espontáneamente el paciente. Puede programarse en cualquier modalidad, aunque se recomienda modalidad de Presión asistida/controlada, a pesar de que la

sincronización no es óptima en pacientes muy taquipneicos y no realiza compensación de fugas. En la modalidad de presión soporte, las fugas comportan un alargamiento del tiempo inspiratorio (Ti) dado que en esta modalidad el Ti no finaliza hasta alcanzar la presión programada, causando descoordinación y fracaso de la técnica.

Esquema de protocolo de aplicación de VNI en FRA hipoxémico.

RESPIRADOR

VNI con mezclador de oxígeno
Convencional + módulo VNI

MODALIDAD

S/T
PS o PC

INTERFASE

Mascarilla buconasal
Mascarilla nasal en mayores de 10 años
Interfase binasal o tubo nasofaríngeo en menores de 3 meses
Mascarilla facial completa (según dispongamos de interfases por edades)
Helmet

ESTRATEGIA

Inicio
CPAP: 4 – 8 cm de H₂O
FiO₂: 0,5 – 1%
Si no mejora
IPAP: 8 cm de H₂O
EPAP: 5 cm de H₂O
FR: 2 – 5 rpm inferior al paciente
Incremento IPAP: 2 cm de H₂O cada 3 minutos
Objetivo
IPAP: 10 – 20 cm de H₂O
EPAP: 6 – 8 cm de H₂O

4.5.2. COMPLEMENTOS A LA VNI

4.5.2.1. Sedación

La sedación suele ser necesaria en las fases iniciales para la adaptación del paciente agudo tratado en UCI. Si el paciente lo precisaba por intensa agitación o importante asincronía (paciente-ventilador) se inició tratamiento endovenoso con Propofol (146) en perfusión (0,5 -1 mg / kg / h) o midazolam en bolos por vía intravenosa (0,1 mg/kg) seguido de perfusión continua (0,05 a 0,1 mg/kg/h). Ocasionalmente, también se utilizaron bolos (0,5-1 mcg/kg) y perfusión de fentanilo (0,5-1 mcg/kg/h). En lactantes el fármaco usado fue levomepromazina OR (1mg/kg/d) como medicamento único o asociado a otras drogas.

4.5.2.2. Alimentación

Una sonda nasogástrica fue colocada en la gran mayoría de pacientes para evitar la distensión gástrica o vómitos, y posteriormente utilizada para proporcionar alimentación cuando el paciente se encontraba estable y el riesgo de intubación fuera bajo.

4.5.2.3. Monitorización

Todos los pacientes fueron continuamente monitorizados por medio de electrocardiografía mediante pulsioxímetro (Siemens Sirecust 1280, North Rhine-Westphalia Germany). Para un registro adecuado de FR, FC, SpO₂ se anotaron los valores cuando éstos se mantenían estables. Por otra parte, las nuevas generaciones de oxímetros llevan incorporados algoritmos de software para minimizar mejor los artefactos de movimiento (147). La gasometría arterial/venosa/capilar se realizó únicamente cuando se consideró oportuno por el médico.

4.6. VARIABLES: DATOS RECOGIDOS

4.6.1. Variables a estudiar

4.6.1.1. Variables Independientes

Datos epidemiológicos de los pacientes:

- Edad (meses), sexo, peso (kg), enfermedad de base, inmunodepresión.
- “Score” Paediatric Risk of Mortality (PRISM II)
- Interfase
- Respirador
- Tipo de sedantes utilizados
- Modalidad utilizada: CPAP, BLPAP. En aquellos episodios en que el paciente haya utilizado varias opciones se analiza la interfase-respirador-modalidad principal, así como si cambiaron de modalidad.
- Variables recogidas a lo largo del tiempo de evolución: pre VNI, al inicio, 2, 8, 12, 24 y 48 horas.
 - ✓ Variables analíticas (gasometrías capilares, arteriales o venosas): pO₂, pCO₂, Bicarbonato y pH. Siempre y cuando estuvieron disponibles.
 - ✓ Variables analíticas (infecciosas, microbiológicas): Hemocultivos, aspirado nasofaríngeo o bronquial (PCR diferentes virus y/o bacterias testados), serologías de virus en plasma. Fórmula leucocitaria neutrófilos, Proteína C-reactiva (PCR) y Procalcitonina (PCT).
 - ✓ Variables radiológicas: radiografías de tórax (al ingreso y a las 24h), patrón (alveolar o intersticial) y afectación (unilateral o bilateral).
 - ✓ Variables fisiológicas: FR, FC, SpO₂, SF.
 - ✓ Variables del respirador: presión positiva inspiratoria en vía aérea (IPAP), presión positiva espiratoria en vía aérea (EPAP), FiO₂ y FiO₂ máxima.

4.6.1.2. Variables calculadas: (pre VNI, al inicio, 2, 8, 12, 24 y 48 horas).

- Cociente SF.
- Clasificación SDRA
 - ✓ Clasificación SDRA: todos los pacientes cumplen criterios de la nueva definición de Berlín: *Episodio agudo: dentro de 1 semana de un insulto clínico o nuevo o síntomas de empeoramiento respiratorio*
 - ✓ *CPAP ó EPAP > 5.*
 - ✓ *Infiltrado Bilateral en la radiografía al ingreso, no explicada por atelectasias, colapso lobar-pulmonar o nódulos.*
 - ✓ *Fallo respiratorio no explicado por sobrecarga de líquidos o edema de causa cardiogénica.*
 - ✓ *Cociente PF extrapolado a través del SF según ecuación de Khemani (PF= SF-76/0,62) clasificando así la oxigenación en: Leve: PF 200-300. Moderado: PF 100-200. Grave: PF <100*
 - ✓ *Se analizaron aquellos pacientes que podrían pertenecer al grupo SDRA de forma tardía (a las 24h) sin serlo al inicio. Mediante la nueva valoración del control radiológico a las 24h y el cociente PF extrapolado a las 24h.*
- **Score NLIS (Tabla 8)**
 - ✓ Tres médicos adjuntos de la UCIP realizaron una revisión de las radiografías de los pacientes al ingreso y a las 24-48h para clasificarlas según la puntuación radiológica de la escala de Murray (17) y de Murray modificada según Khemani (NLIS)(49) en una división de 4 cuadrantes con la siguiente puntuación:
 - No condensación alveolar (0 puntos)
 - Condensación alveolar en 1 cuadrante (1 punto)
 - Condensación alveolar en 2 cuadrantes (2 puntos)
 - Condensación alveolar en 3 cuadrantes (3 puntos)
 - Condensación alveolar en 4 cuadrantes (4 puntos)

Se recogen el N° de cuadrantes (al ser pacientes con neumonía según criterios CDC todos tienen infiltrados en la radiografía de tórax por lo que ninguno puntúa “0”, y

Material y métodos

puntúan del 1 al 4 según el número de cuadrantes afectados en la radiografía de tórax). Se recoge el cociente SF y la EPAP según dicha estratificación. La complianza o distensibilidad no se puede recoger al no constar dicho valor en la hoja de recogida de datos. Se debe tener en cuenta que es un parámetro que se mide en condiciones estáticas que no son posibles en respiración espontánea.

El cociente SF se categorizó -según las cifras de equivalencia publicadas por Khemani *et al.* (48)- en relación a los valores de la clasificación de Berlín de SDRA en pacientes con infiltrado bilateral en la radiografía de tórax (SDRA). De esta forma clasificamos a los pacientes según fueran SDRA (aquellos SDRA moderados-graves) o NO SDRA (aquellos SDRA leves o NO SDRA) a las 2h de la VNI. Se eligen las 2h porque es cuando tras iniciarse el tratamiento con VNI, se ha estabilizado el nivel de EPAP, realizado la radiografía al ingreso y se disponen de más datos para descartar una causa cardiogénica. Se realizó una reclasificación con una nueva variable según esas cifras y, en relación al último estudio de Khemani *et al.* (49), se calculó con los valores del SF a las 2h la puntuación del nuevo score “*Modified pediatric noninvasive lung injury score*” (NLIS) (SF>264: 0 puntos, SF 233-264: 1 punto, SF 206-233: 2 puntos, SF 148-206: 3 puntos, SF <148: 4 puntos). Sin disponer del dato de la complianza. La FiO₂ previa al inicio de la VNI se estimó según los siguientes datos: Gafas nasales: 1 lpm: 24%, 2 lpm: 28%, 3 lpm: 32%, 4 lpm: 36%, mascarilla de Venturi (6-9 lpm): de 24 a 50% (señalado en la propia mascarilla), mascarilla reservorio (mínimo 10 lpm): 90% (148).

Tabla 8. Adaptada y modificada según la “*Modified pediatric noninvasive lung injury score*” (49).

Puntuación	0	1	2	3	4
Nº Cuadrantes	0	1	2	3	4
SpO₂/FiO₂	>264	233-264	206-233	148-206	<148
PEEP ; EPAP	≤4	5-6	7-8	9-11	≥12
Complianza	-----	-----	-----	-----	-----
Infiltrado Rx: Unilateral / Bilateral					

4.6.1.3. Variables resultado

Fracaso: *VNI se consideró éxito cuando la VMC no fue necesaria, y fracaso si precisó de la misma.

Duración de uso de VNI (horas)

Duración de la estancia hospitalaria**

Duración de la estancia en UCIP**

4.6.2. Análisis de los subgrupos

En nuestra cohorte general a estudio, todos los pacientes son FRA hipoxémicos, motivo por el cual se ha intentado diferenciar dicha cohorte según la nueva clasificación de Berlín SDRA, con el objeto de detectar aquellos pacientes más graves con mayor tendencia al fracaso de la VNI. Por otra parte, y dado que la edad ha demostrado ser un factor pronóstico conocido de fracaso de la VNI, clasificamos a nuestros pacientes en 2 subgrupos (mayores y menores de 36 meses) analizando si existe más fracaso en los más jóvenes. Además, son conocidas las limitaciones existentes en ocasiones que no permiten usar los mismos dispositivos y/o interfases dependiendo de la edad del paciente. Finalmente se analizó la cohorte general según el momento del fracaso (previo o posterior a 12h) y según si eran o no inmunodeprimidos.

4.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

El análisis estadístico se realizó usando el programa IBM SPSS Statistics versión 20.0 (SPSS, Chicago, IL, EEUU). Se siguió la metodología estadística descrita en el tratado de Martínez González (149).

4.7.1. Análisis estadístico descriptivo

Antes de iniciar la VNI se midieron en toda la muestra y se compararon datos clínicos y de diversas variables entre los grupos de éxito y fracaso. En el análisis descriptivo se utilizaron la media y el rango para describir la muestra. La descripción de las variables

categorías se realiza con porcentajes y los intervalos de confianza al 95% del porcentaje poblacional.

Las variables cuantitativas continuas siguiendo la distribución normal (test de Shapiro Wilk, $p > 0,05$) fueron descritas con la media \pm desviación estándar. Aquellos que no siguieron la distribución normal se describieron con la mediana [percentil 25; percentil 75]. Se expresan también los intervalos de confianza al 95% de la media poblacional. Para el análisis de descripción de supervivencia se utilizó la mediana del tiempo y los gráficos de *Kaplan-Meier*. Para todo el valor estadístico un valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo, y se calculó un 95% para los intervalos de confianza (IC del 95%).

La descripción de los tiempos de supervivencia se realiza con la mediana y sus intervalos poblacionales de confianza al 95% calculado mediante el método de Kaplan-Meier.

4.7.2. Análisis estadístico analítico

4.7.2.1. Estudio bivariable

Las variables categóricas se analizan mediante el test de χ^2 , y si no se cumplieran los supuestos de aplicación se estimará la significación estadística con métodos exactos o método de Montecarlo.

Las variables cuantitativas, si son normales se analizan con el test de ANOVA o con el test T-student, y si no lo son, con sus equivalentes no paramétricos (U-Mann-Whitney o Kruskal-Wallis). Para el análisis de los tiempos de supervivencia se utiliza el test de Log-rank (Mantel-Cox).

Para todos los análisis se asume un nivel de significación estadística del 5% ($p = 0,05$) y los intervalos poblacionales se expresan al 95% de confianza.

4.7.2.2 Análisis multivariable

Para las variables de resultado binarias se utiliza una Regresión logística multivariable mediante los métodos de entrada de todas las variables y selección automática por pasos hacia adelante, basado en la razón de verosimilitudes (P entrada = 0,05). Los resultados se expresan con el Odds ratio y sus intervalos poblacionales del 95% de confianza. La calibración del modelo se ha estudiado con el test de χ^2 de Hosmer-Lemeshow. Mediante el programa estadístico R (R Development Core Team) se ha estudiado su precisión diagnóstica y evaluado la capacidad de clasificación del modelo mediante el Área bajo la Curva (curva ROC), utilizando mediante los índices de exactitud diagnóstica: el valor de corte óptimo para el cálculo de los coeficientes de sensibilidad, especificidad y Razones de Verosimilitud para positivos y negativos (LR+, LR-). La probabilidad de un resultado positivo (LRpositive) y una tendencia negativa (LRnegative) valor (con sus IC del 95%) (150). Para la elección del punto de corte en una curva ROC: existen dos métodos: escoger visualmente el punto más próximo a la esquina superior izquierda o el que maximiza la suma de los valores de Sensibilidad mas Especificidad. De ambos, se eligió el de mejor rendimiento diagnóstico, el segundo de ellos, a pesar de salir la misma curva ROC (obviamente con la misma área bajo la curva). El área bajo la curva de la curva ROC fue comparada con la técnica de De Long's (151).

Dado que la variable dependiente, fracaso de la VNI contiene información temporal relevante, como es la propia duración de la VNI hasta la curación del paciente o el fracaso de la misma, se ha considerado importante realizar también el análisis multivariable por Regresión Cox y no limitarse a usar la Regresión Logística binaria. Para los tiempos de supervivencia el análisis multivariable se realiza mediante Regresión de Cox (Hazard Ratio o peligros proporcionales) mediante los métodos de entrada de todas las variables y selección automática por pasos hacia adelante, basado en la razón de verosimilitudes (P entrada = 0,05). Para todos los análisis se asume un nivel de significación estadística del 5% ($p=0,05$), y los intervalos poblacionales se expresan al 95% de confianza.

Material y métodos

Las variables incluidas en el análisis multivariante fueron las que obtuvieron un valor de p inferiores a 0,05 en el análisis univariante entre los grupos de éxito y fracaso, así como las variables que se consideraron clínicamente importantes para el control de error estadístico. Las variables incluidas en el modelo fueron: edad (mayor o menor de 36 meses), FC2h, FR2h, cociente SF2h, clasificación SDRA a las 2h (si/no), empeoramiento radiológico a las 24h. Antes del inicio de la VNI, FR, FC, SpO₂, FiO₂, y el SF también fueron incluidos. El efecto de las variables incluidas en el modelo final se estimó mediante la “*Odds ratio*” (OR), con sus IC del 95%.

Los valores SPIN (especificidad 100%, menor valor sin fracaso de la VNI) y SNOOUT (sensibilidad del 100%, mayor valor con fracaso de la VNI) para el cociente SF fueron calculados. Para confirmar estos resultados, la regresión de Cox (razón de riesgo) se ajustó con las variables de tiempos de supervivencia, y se calcularon los “*hazard ratio*” (HR) con sus IC 95%.

4.8. ASPECTOS ÉTICOS

Todas las imágenes de pacientes reproducidas cuentan con la autorización de los padres o tutores legales. El trabajo ha sido aprobado por el Comité de ética e investigación clínica del Hospital Sant Joan de Déu, a partir del momento en que el cambio en la normativa hizo necesario su permiso para la autorización de recogida y explotación de datos.

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. ESTUDIO DE LA COHORTE GENERAL

5.1.1. Estadística descriptiva de la cohorte general

En el periodo de estudio (Marzo 2005 a Abril 2013), un total de 1328 episodios de VNI fueron recogidos en la base de datos de la Unidad. Se ingresaron 111 episodios con diagnóstico al alta de neumonía. De este grupo se analizaron 74 episodios que recibieron VNI al inicio del FRA (VNI-i); excluimos aquellos episodios que presentaron en algún momento del estudio una $SpO_2 > 97\%$, $SpO_2 < 80\%$ o bajos requerimientos de oxígeno. Sus características basales quedan representadas a continuación (**Tablas 9-12**). Por otra parte, se excluyeron 9 pacientes clasificados como “limitación del esfuerzo terapéutico” y 28 pacientes que recibieron VNI tras la extubación (tanto de forma electiva como de rescate) Se detalla el diagrama de flujo correspondiente (**Fig.22**).

En las tablas siguientes se describen las características principales de la muestra, añadiéndose comentarios en el texto de aquellos datos que precisan una explicación complementaria.

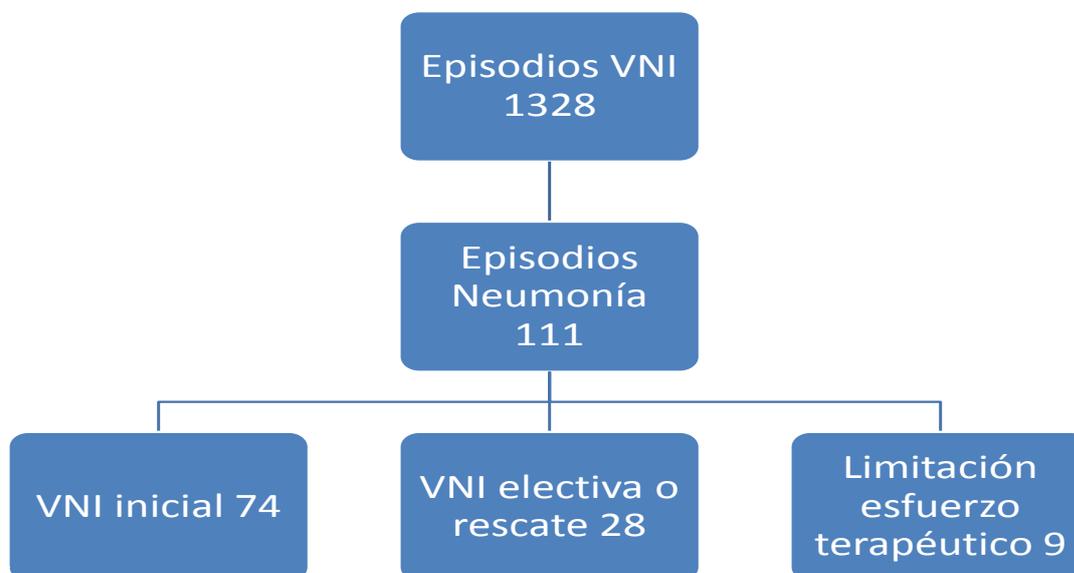


Figura 22. Diagrama de flujo de los pacientes y episodios incluidos en el estudio y su clasificación en diferentes grupos

Resultados

Tabla 9 Descripción general de la población antes de iniciar la VNI (mediana [P25-P75])

Abreviaturas: FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno; satHb: saturación de hemoglobina; FR: Frecuencia respiratoria; rpm: respiraciones por minuto; FC: Frecuencia cardíaca; lpm: latidos por minuto; SF: Cociente saturación de hemoglobina/fracción inspirada de oxígeno. pCO₂: presión arterial de dióxido de carbono; PRISM II: Pediatric Risk Score Mortality

Variable	(N=74)	Intervalo de confianza 95% media poblacional
Edad (años)	3,34 [1,88; 6,9]	4,2 a 6,4
Edad (meses)	40,14 [22,6; 82,8]	50,4 a 77,2
Varón	50%	38 a 62
FiO₂ (%)	50 [40; 80]	52 a 62
SatHb (%)	96 [92; 98]	94 a 96
FR (rpm)	39 [29; 47]	36 a 43
FC (lpm)	143 [127; 158]	137 a 148
SF n= 69 (5 SpO ₂ >97%)	186 ± 77,4	175 a 212
pCO₂ (mmHg) n= 58	38,45 [35; 45]	38 a 42
Bicarbonato n= 42	23,4 ± 3,6	22,3-24,5
pH n= 53	7,37 [7,34; 7,40]	7,34 a 7,38
PRISM II	4 [0;7]	3 a 5

Tabla 10. Descripción general de la población antes de iniciar la VNI (mediana [P25-75]) según éxito o fracaso.

Abreviaturas: FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno; satHb: saturación de hemoglobina; FR: Frecuencia respiratoria; rpm: respiraciones por minuto; FC: Frecuencia cardíaca; lpm: latidos por minuto; SF: Cociente saturación de hemoglobina/fracción inspirada de oxígeno. pCO₂: presión arterial de dióxido de carbono; PRISM II: Pediatric Risk Score Mortality II.

Variable	Grupo éxito	Grupo fracaso	P
Edad (años)	4,2 [2,2; 7,6]	2,2 [1,20; 5,46]	0,104
Edad (meses)	51 [27,1; 91,7]	26 [14,38; 65,6]	0,104
Varón	54,4%	35,3%	0,170
FiO₂ (%)	50 [40; 72,5]	50 [50; 90]	0,268
SatHb (%)	95 [92; 96]	93,5 [87; 97]	0,237
FR (rpm)	38 [29; 44]	40 [29; 52]	0,574
FC (lpm)	141 [127; 158]	144 [128; 168]	0,485
SF n= 69	188 ± 78,5	173 ± 71,7	0,174
pCO₂ (mmHg) n= 58	40 [35; 45]	37 [30; 42]	0,222
Bicarbonato n= 42	23 ± 2,9	24 ± 5,8	0,951
pH n= 53	7,37 [7,34 ; 7,40]	7,37 [7,33; 7,40]	0,881
PRISM II	3 [0;6]	5 [0;8]	0,204

Resultados

Tabla 11. Parámetros analíticos de infección al ingreso en la muestra a estudio. Expresados según mediana y p25-p75. Abreviaturas: PCR= proteína C reactiva; PCT= procalcitonina.

Leucocitos (mm3)	12750 [7700-18025]
Neutrófilos (mm3)	8900 [4300-13300]
PCR (mg/dL)	12,4 [4,1-29,76]
PCT/ng/mL)	0,5 [0,1-4,25]

Se detallan a continuación las siguientes pruebas complementarias recogidas para el diagnóstico microbiológico de neumonía (**Tabla 12 y Fig.23**). Se analizaron mediante serología en plasma (IgM e IgG) para *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*, siendo negativas en 16 y 11 pacientes respectivamente. Asimismo el resultado del multiplex mediante reacción en cadena a la polimerasa (PCR) frente a diferentes virus, fue negativo en 4 pacientes. Cinco pacientes presentaron serología positiva para *M. pneumoniae* (tres de ellos con edades mayores a los 4-5 años) (**Fig.24**).

Tabla 12. Diagnóstico microbiológico establecido por: Aspirado bronquial (22), hemocultivo (8), y PCR positiva (33), * Streptococcus pneumoniae positivo en líquido pleural (5) y absceso (1). **Posible contaminante. Abreviaturas: Aspirado bronquial (Asp. Bq); hemocultivo (HC); reacción cadena polimerasa (PCR); aspirado nasofaríngeo (ANF), Serología (en plasma).

Origen Microbiológico de la Neumonía						
Causa de la Neumonía (Germen)	Total	PCR	Asp Bq	HC	Serología	ANF
VRS	12	12				
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *	10	7		1	2	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8		2	1		5
<i>Streptococcus viridans</i>	5		4	1		
Influenza A (H1N1)	5	5				
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	5				5	
<i>Staphylococcus aureus</i>	3		2	1		
<i>Haemophilus influenzae</i>	6		3			3
<i>Moraxella catharralis</i>	3		3			
<i>Staphylococcus plasmocoagulasa</i> -	3		3			
Influenza B	3	3				
<i>Staphylococcus epidermidis</i> **	2			2		
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	2	1	1			
Rinovirus/enterovirus	2	1	1			
Adenovirus	2	2				
<i>Streptococcus pyogenes</i> (Líquido pleural)*	1			1		
<i>Burkholderia cepacea</i>	1			1		
<i>Staphylococcus</i> Meticilin resistente	1		1			
<i>Pneumocistis jiroveci</i>	1		1			
<i>Cándida albicans</i>	1		1			
Rinovirus/coronavirus	1	1				1
Metapneumovirus	1	1				

Resultados

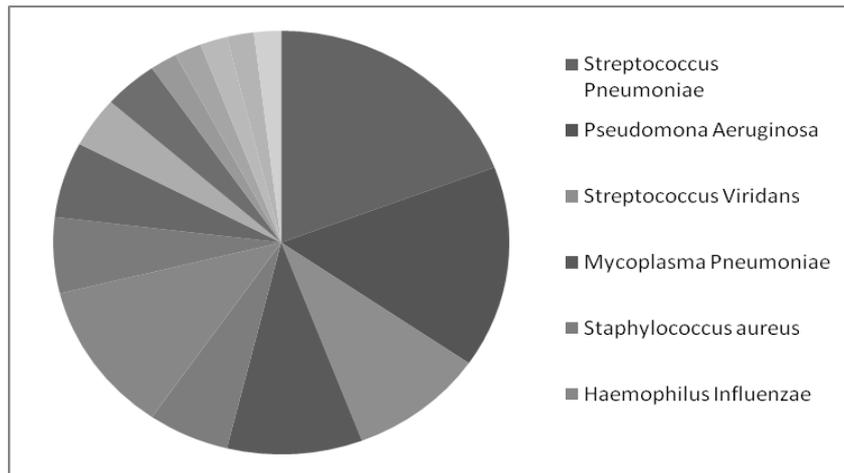


Figura 23. Principales Bacterias detectadas en los diferentes medios.

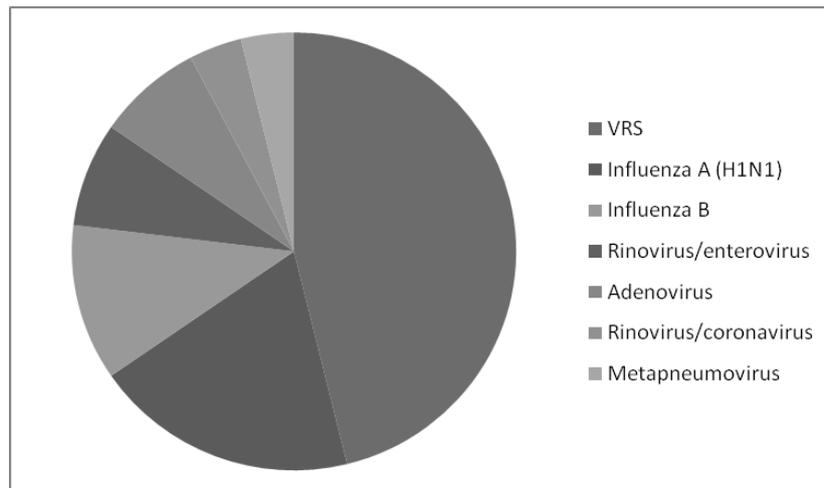


Figura 24. Principales Virus detectados en los diferentes medios.

En aquellos pacientes que fracasaron, precisando por tanto de intubación se aislaron los siguientes microorganismos: *H. influenzae* (3), *P. aeruginosa* (2), *M. catharralis* (2), *Staphylococcus* plasmocoagulasa negativo (2), *S. viridans* (1), *P. jirovecci* (1), *C. albicans* y SAMR (1) y Rinovirus/enterovirus (1). Hemos detectado 3 casos sin fracaso donde la muestra probablemente estuviera mal codificada como aspirado bronquial siendo en realidad ANF. Se detectaron en estos 3 episodios: *M. catharralis*, *Staphylococcus* plasmocoagulasa negativo junto a escasas colonias de *C. albicans* y *H. parainfluenzae* coinfectado con *S. viridans*.

A continuación, (**Tabla 13**) tratamos de identificar aquellos pacientes con infecciones víricas, la gran mayoría por VRS, que fueron codificados al alta como neumonías virales y que probablemente según: edad, fórmulas leucocitarias y reactantes de fase

Resultados

aguda, se trataron de bronquiolitis con atelectasia (en gris). El resto de episodios pudieron reflejar coinfección con bacterias u otros virus y ser neumonías virales.

Tabla 13. PCR positivas: VRS y otros virus exceptuando el virus Influenzae A,B. *Edad en meses.

Abreviaturas: PCR= reacción en cadena polimerasa/ proteína C reactiva; PCT= procalcitonina.

PCR +	Leucocitos	Neutrófilos	PCR	PCT	Edad*
VRS			0,53		14,43
VRS + Streptococo	15700	12800	58,5	0,2	19,07
VRS + Streptococo	14700	8100	8,7	0,1	14,33
VRS	14800	5200	45	0,3	10,95
VRS	14800	11396	0,5	0,1	18,44
VRS	21200	16500	12,93		25,22
VRS	9800	7200	5,46	0,3	12,66
VRS	4400	2728	5,1	0,6	40,04
VRS	10600	7100	171,9	8	66,05
VRS	13000	11180	0,6		26,86
VRS	10700	9700	108,6	0,1	50,7
Parainfluenza 3	12500	6000	16,72	0,1	114,31
<i>Adenovirus</i>				0,1	60,03
<i>Adenovirus</i>			1,27	0,4	37,48
<i>Metapneumovirus</i>	12000	10200	7	0,08	52,5
<i>Rinovirus Coronavirus</i>	20300	8900	0,9	0,8	84,99

La mitad de los pacientes (48,6%) no tienen enfermedad de base. Un 12% de los pacientes tratados con VNI presentan parálisis cerebral y hay 4 pacientes oncológicos y uno con sospecha de inmunodeficiencia. Dividida la población en dos grupos, en función de presentar o no enfermedad de base, no se hallan diferencias significativas en cuanto a la efectividad de la VNI. $X^2 p= 0.548$.

Tabla 14. Distribución de enfermedad de base: número (porcentaje). *Otros: Síndrome Prader-Willi/Angelman (2), Síndrome Rett (2), Síndrome Poland (1), Atresia Esófago (2), Sospecha Inmunodeficiencia (1), Hernia Diafragmática con reflujo gastroesofágico y Malformación anorectal (1), S. Cornelia-Lange (1), Status epiléptico/encefalopatía (1), Otros (2).

Enfermedad de base	Frecuencia	IC 95% media poblacional	Efectividad %
Sin enfermedad de base	36 (48,6)	36,6 a 60,7	72%
Neuromuscular	3 (4,1)	0,8 a 11,4	67%
S. Down	3(4,1)	0,8 a 11,4	67%
Cardiopatía congénita	3(4,1)	0,8 a 11,4	100%
Oncológico	4(5,4)	1,5 a 13,2	50%
Exprematuro	2 (2,7)	0,3 a 9,4	-----
Parálisis Cerebral	9 (12,2)	4 a 20,3	89%
Fibrosis Quística	1(1,4)	0 a 7,3	100%
Otros	13(17,5)	8,2 a 26,9	92%

5.1.1.1 Análisis según éxito o fracaso de la ventilación no invasiva

Un total de 57 pacientes finalizaron con éxito (77%). El porcentaje de éxito no mostró diferencias significativas a lo largo de los distintos períodos, 46% entre 2005-2009 (34 episodios) y 54% entre 2009-2013 (40 episodios). La eficacia no varió durante el período de estudio a pesar de los cambios en los respiradores e interfases utilizadas. Las modalidades ventilatorias (CPAP y BLPAP) presentaron porcentajes de éxito del 100% y el 75,7 % respectivamente. El porcentaje de éxito no mostró diferencias significativas intragrupo para cada uno de los principales respiradores utilizados (prueba de Chi cuadrado): BiPAP Vision (Respironics®) 78,9% (57 episodios) y Carina (Drager®) 70% (10 episodios). El porcentaje de éxito entre las interfases fue: 84,2% para la nasal usada como buconasal (19 episodios), 76% para la buconasal (50 episodios), y 100,0%, para nasal, tubo nasofaríngeo y facial completa (sólo 1 episodio en estas últimas). Por tanto, las interfases agrupadas como buconasal tuvieron una tasa promedio de éxito del 80,1%. Se demostró mediante la prueba de Chi cuadrado que no existían diferencias de efectividad entre interfases.

Instaurada la VNI se observó un progresivo aumento del cociente SF (**Fig.25**) y una disminución de la FR y la FC en la muestra general (**Fig.26**). Se detalla en el gráfico la diferencia del cociente SF y la FC entre ambos grupos.

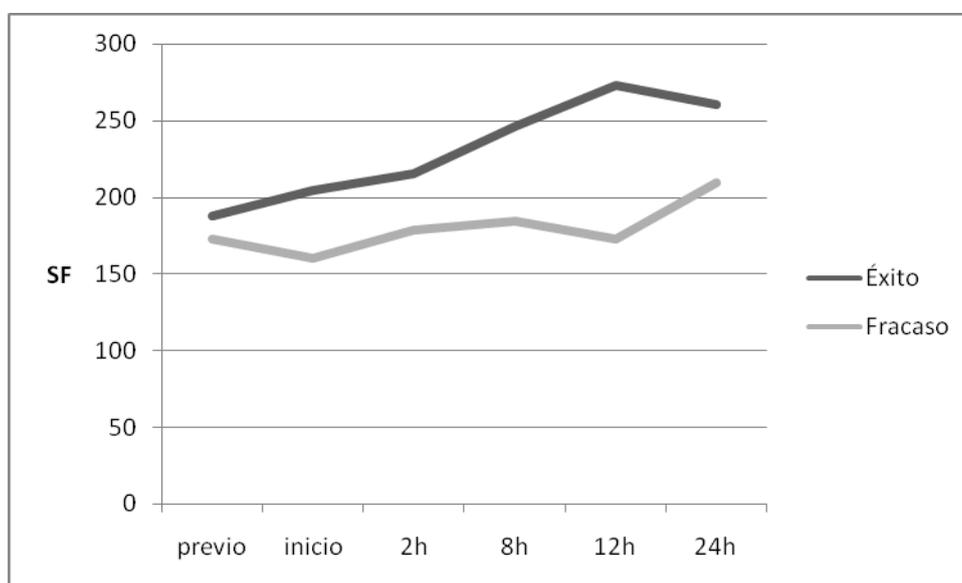


Figura 25. Evolución del cociente SF para los grupos de éxito y fracaso de VNI.

Resultados

Tabla 15. Parámetros cuyos valores fueron significativamente diferentes entre los grupos de éxito y fracaso de VNI (expresados como mediana y percentiles 25-75) FiO_2 y SpO_2 expresan %.

Abreviaturas: FiO_2 : Fracción inspirada de oxígeno; SpO_2 : saturación de hemoglobina; FR: Frecuencia respiratoria; rpm: respiraciones por minuto; FC: Frecuencia cardíaca; lpm: latidos por minuto; SF: Cociente saturación de hemoglobina/fracción inspirada de oxígeno.

Variable	Grupo éxito (n= 57)	Grupo Fracaso (n=17)	p
Edad años	4,2 [4,3; 6,9]	2,2 [1,8; 6,7]	0,104
Varón	70,3%	29,7%	0,170
FR 2h (rpm)	31 [31; 36]	35,5 [32; 48]	0,067
FR 8h (rpm)	32 [30; 34]	38 [35; 45]	0,007
FR 12h (rpm)	32 [30; 34]	33 [28; 43]	0,340
FR 24h (rpm)	31 [29; 34]	36 [24; 48]	0,313
FC 2h (lpm)	124 [116; 126]	149 [126; 161]	0,007
FC 8h (lpm)	115 [112; 124]	118 [104; 161]	0,365
FC 12h (lpm)	108 [102; 113]	128 [110; 169]	0,006
FC 24h (lpm)	109 [104; 116]	124 [104; 147]	0,131
pCO ₂ pre	39,9 [38,8; 43]	37,4 [31; 45]	0,222
PRISM II	3,54 [2,8; 4,7]	5 [2,91; 8]	0,204
SpO₂ pre	96 [93; 99]	94 [87; 97]	0,022
SpO ₂ inicio	97 [95; 99]	96 [93; 98]	0,205
SpO₂ 2h	96,5 [95; 98]	95 [92; 97]	0,021
SpO₂ 8h	97 [95; 98]	93 [92; 95]	0,003
SpO₂ 12h	97 [96; 99]	95 [92; 97]	0,045
FiO₂ inicio	45 [35; 59]	60 [40; 90]	0,017
FiO₂ 2h	45 [35; 59]	55 [40; 75]	0,021
FiO ₂ 8h	40 [30; 54]	50 [45; 60]	0,091
FiO₂ 12h	35 [31,5; 50]	55 [40; 70]	0,02
FiO ₂ 24h	38 [30; 50]	47,5 [31,5; 57,5]	0,36
SF inicio	205 [169; 271]	160 [98; 232,5]	0,013
SF 2h	215 [166; 276]	178 [126; 221]	0,015
SF 8h	245 [184; 320]	184 [155; 215]	0,049
SF 12h	271 [194; 313]	172 [130; 237,5]	0,017
SF 24h	260 [194; 333]	209 [167; 321]	0,323

Resultados

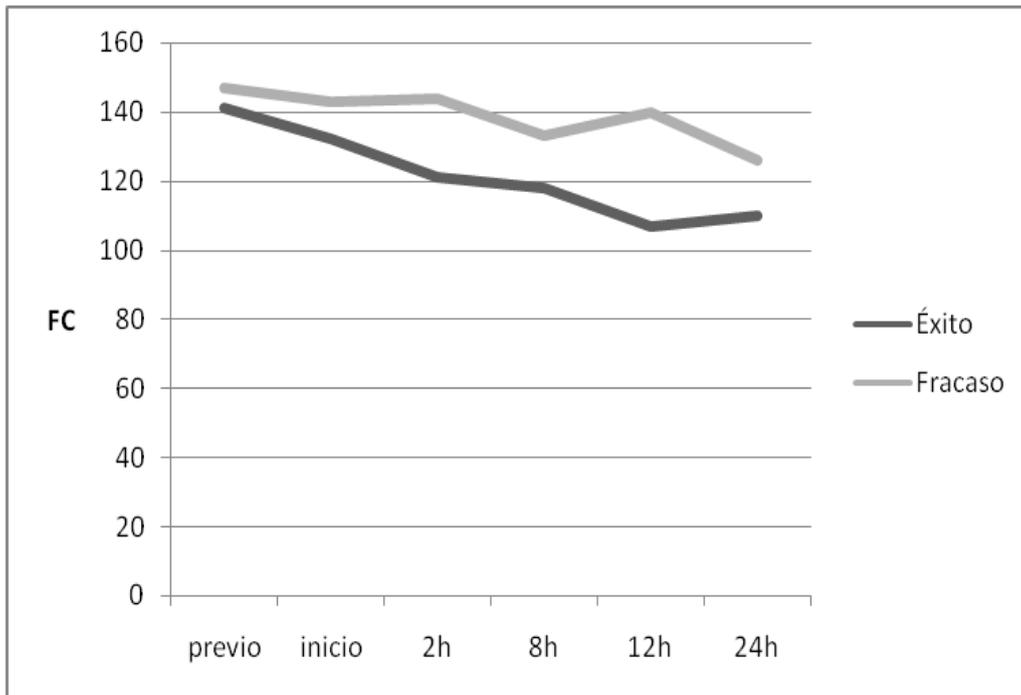


Figura 26. Evolución de la FC para los grupos de éxito y fracaso de VNI.

5.1.1.2. Análisis del fracaso de la VNI. Causas del fracaso y tipo de fracaso

De los 17 fracasos de la población a estudio fueron clasificados en las siguientes causas: hipoxemia (4), progresión de la enfermedad (11), hipercapnia (1).

El tipo de fracaso según el tiempo de evolución fue el siguiente:

Inicial (<1h) = 2 pacientes

Precoz (1-12h) = 7 pacientes

Tardío (12-72h) = 4 pacientes

Demorado (>72h) = 4 pacientes

Debido a que sólo disponemos de 17 fracasos, realizamos el análisis en función del fracaso a las 12h.

No hubo diferencias entre ambos grupos SDRA (si/no) y tipo de fracaso (antes o después de 12h). Test exacto de Fisher para <20 muestras (17 fracasos) de 0.637.

Se aprecia que el fracaso precoz (<12h) (**Fig. 27 en color oscuro**) es algo mayor 60% para el grupo NO SDRA en comparación con el grupo SDRA (43%).

Resultados

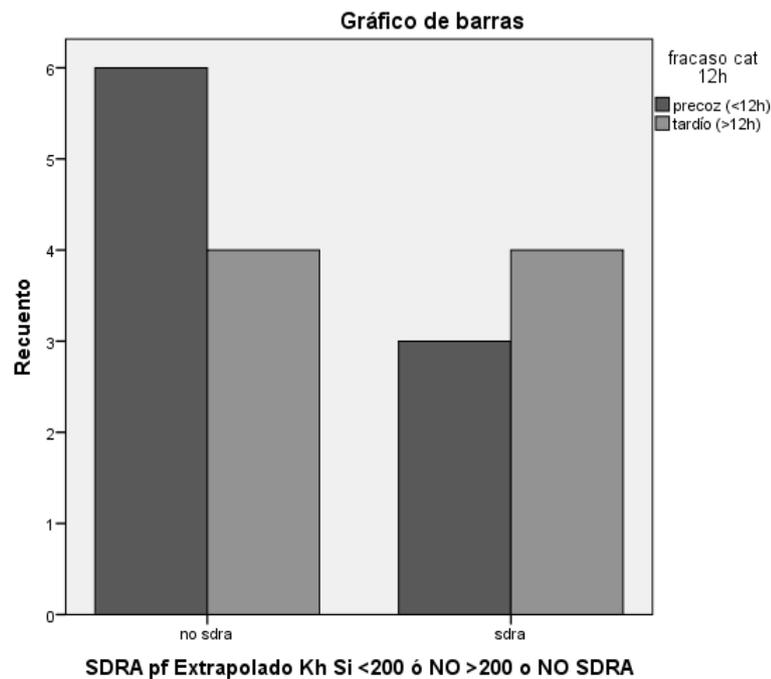


Figura 27. Análisis del fracaso en función del fracaso antes o después de 12h de VNI.

5.1.1.3. Análisis del material utilizado

5.1.1.3.1. Análisis de las interfases

La gran mayoría de los pacientes (50 episodios) recibieron interfase buconasal. 19 episodios fueron tratados con interfases nasales como buconasales. Un paciente se trató con tubo nasofaríngeo, otro con interfase nasal y otro con facial total. Podemos englobar en 70 episodios tratados con buconasal por tanto. En cuatro pacientes se cambió la interfase y en dos episodios no se registró el tipo de interfase utilizada (**Tabla 16**).

Tabla 16. Distribución de las interfases utilizadas y edad mediana de los pacientes tratados con VNI. Efectividad comparada para prevenir la intubación. * χ^2 Fisher p= 0,367

Interfases	Nº episodios	Edad Mediana (años)	Percentil 25-75	Efectividad %*	
Buconasal	Total	70	---		
	Buconasal	50	4,8	[2,7 ; 9,4]	75,5
	Nasal como buconasal	19	1,5	[1 ; 3]	84,2
	Facial Total	1	---	---	100
Tubo nasofaríngeo	1	---	---	0	
Nasal	Nasal	1	---	---	100

Resultados

5.1.1.3.2. Análisis de los respiradores

Precisaron cambio de respirador 15 pacientes, de los cuales: 12 a BiPAP Vision (Respironics®), uno a Carina, y dos a BiPAP V60. La efectividad (entendida como no fracaso) del respirador más utilizado BiPAP Vision (79% de los episodios) fue del 78,6% y de un 70% para el Carina (Dräger®) siendo el siguiente en uso (**Tabla 17**).

Tabla 17: Distribución de respiradores de VNI utilizados, todos específicos de VNI excepto el Servo i Maquet® (respirador convencional con módulo de VNI). Edad mediana de los pacientes con percentiles 25-75 y efectividad de los diferentes respiradores. * χ^2 Fisher p= 0,684

Respirador	Nº episodios (porcentaje)	Edad mediana (años)	Percentil 25-75	Efectividad (%)
BiPAP Vision	57 (79,2)	4,2	[2,2; 8,8]	79
BiPAP S/T-D30	1 (1,4)	---	[0,6; 1,4]	100
Carina	10(13,9)	1,9	[1,2; 2,6]	70
BiPAP V60	2 (2,8)	8,5	[5,3; 11,7]	100
Servo- i	2 (2,8)	2,7	[0,5; 4,9]	50
Total	(72)			

5.1.1.3.3. Análisis de las modalidades de ventilación

La modalidad ventilatoria más aplicada en la muestra general fue S/T (83,8%) seguida de PS (8,1%) y de CPAP (4 pacientes) (5,4%). En 57 episodios no hubo cambio de modalidad. Se cambió la modalidad en 15 pacientes a lo largo del tratamiento con VNI. De los que constó registro 10 pasaron a CPAP (tres de ellos por mejoría respiratoria, en el resto no se recogieron las causas del cambio de modalidad) y tres a BLPAP (uno de ellos por empeoramiento respiratorio).

De los 74 episodios:

CPAP (4) BLPAP (70) [BLPAP (62), A/C P (2), PS (6)]

5.1.1.4. Análisis de la duración de la VNI, estancia en UCIP y estancia Hospitalaria

La mediana en horas de la duración de la VNI en toda la muestra fue de 60 horas (61-96) mostrando diferencias entre los pacientes con éxito o fracaso [(80h) rango 74-115 Vs 15h rango (9-43) p=0,000].

Resultados

La estancia en la UCIP presenta una mediana de 5,5 días (rango 0-45); mostrando diferencias significativas entre los pacientes según el éxito de la técnica: 5 días (rango 4,7-7,8) vs 11 días (rango 8,3-18,5) con una $p=0.0001$. Se mostraron también diferencias significativas en la estancia hospitalaria con una mediana de 14 días (rango de 13-23) y 12 (10-22) vs 19 (15-30) con una $p=0.0001$ (éxito vs fracaso respectivamente) (**Tabla 18**).

Tabla 18. Cohorte general. Estancia en UCIP, Hospitalaria y duración VNI. La estancia y tiempo de VNI es expresada como mediana y rango, P-valor se refiere a la comparación entre los grupos de éxito y fracaso de VNI. Abreviaturas: UCIP= Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

Variables	Muestra completa (N=74)	Grupo de éxito (N=57)	Grupo de fracaso (N=17)	Valor "p"
Días estancia UCIP	5,5 (0-45)	5 (4,7-7,8)	11 (8,3-18,5)	0.0001
Días estancia Hospital	14 (13-23)	12 (10-22)	19 (15-30)	0.0001
Tiempo VNI (horas)	60 (61-96)	80 (74-115)	15 (9-43)	0.000

5.1.1.5. Análisis de la sedación en ventilación no invasiva

De los episodios en que se registró si se administró o no sedación (66/74) la gran mayoría recibieron sedación (44 pacientes; 67%). De estos, un alto porcentaje fueron tratados con propofol (81%); 31 pacientes de forma aislada (70%) y 5 pacientes (11%) en combinación con otro fármaco (como midazolam, levomepromazina o cloruro mórfico). Cuatro pacientes recibieron levomepromazina y uno midazolam.

5.1.1.6. Análisis de la evolución de los parámetros gasométricos

De los 74 episodios incluidos en el estudio se obtuvieron muestras gasométricas (arteriales, venosas y capilares) previas al inicio de la VNI en 58 episodios. Se obtuvieron muestras en los diferentes tiempos según criterio del médico (aproximadamente unas 62 muestras, siendo la mitad de ellas a las 2h y 24h del inicio de la VNI). Por ello detallamos únicamente las más frecuentes (preVNI).

Antes del inicio de VNI 6 pacientes presentaron hipercapnia leve (45-50 mmHg), 5 hipercapnia moderada (50-60 mmHg) y uno hipercapnia de 69 mmHg. A las dos horas, los niveles de CO₂ registrados en 19 pacientes se encontraban en rangos normales en 13

de ellos, 3 presentaron hipercapnia discreta (máx 52 mmHg) y 3 hipocapnia (máximo valor 27,7 mmHg) (**Tabla 19**).

Tabla 19. Estudios gasométricos realizados previo al inicio de la VNI

	pH pre VNI	pCO ₂ pre VNI	Bicarbonato pre VNI	pO ₂ pre VNI
n	53	58	42	41
25	7,34	35	20	42
50	7,37	38,450	23	49
75	7,40	45	26	63

5.1.1.7. Análisis de los estudios radiológicos

Se revisaron 74 episodios entre 3 médicos adjuntos de la UCIP, recogiendo las radiografías de tórax tanto al ingreso como en el intervalo posterior entre las 24-72h siguientes. En un episodio no se halló la radiología al ingreso, y a las 24-72h se analizaron un total de 55 episodios (58% con empeoramiento radiológico comparado con el control previo al ingreso). Se clasificaron con un patrón unilateral (50%) y bilateral (50%), de los cuales cinco pacientes presentaron ocupación completa de los cuatro cuadrantes) (**Tabla 20**). Se clasificaron también según un patrón intersticial (20%) o alveolar (80%).

Tabla 20. Afectación al ingreso y a las 24-72h según el número de cuadrantes (1-4) de acuerdo a la clasificación de “Murray modificada”.

Nº Cuadrantes afectos	Ingreso	24-48h
1	20	10
2	35	15
3	13	19
4	5	11

Se clasificaron un total de 54 episodios (NO SDRA) y 20 episodios (SDRA; distribuidos en función de la clasificación de Berlín del SDRA, en base al SF).

5.1.1.8. Análisis de las complicaciones y contraindicaciones

Se detectaron complicaciones en 5 pacientes (6,7%): escaras (1), hipercapnia (2) y eritema (2). En uno de los pacientes con hipercapnia fracasó la VNI. No se detectaron contraindicaciones para el uso de la técnica (VNI) durante su uso.

5.1.1.9. Análisis de la mortalidad atribuible a la ventilación no invasiva

Durante el período de estudio la mortalidad global de la Unidad ha oscilado entre el 3,2 y el 5,3% anual. Analizando a posteriori los pacientes estudiados por episodios de neumonía que han recibido tratamiento con VNI se han producido hasta la fecha nueve fallecimientos, de los cuales cuatro de ellos presentaban como patología de base parálisis cerebral (**Tabla 21**). Detallamos en la misma tabla (coloración gris) los 4 pacientes que fallecieron en relación al episodio o en los días posteriores al mismo.

En ninguno de los casos la mortalidad fue atribuible al uso de la VNI o a alguna de sus complicaciones. Uno de los pacientes sin enfermedad de base fallece cuatro días después de la intubación. La paciente afecta de fibrosis quística fallece a los quince días de tratamiento con VNI en planta. En los otros dos pacientes se decidió una vez iniciada la VNI y debido a la progresión irreversible de la enfermedad no intubar.

Tabla 21. Mortalidad de los episodios al final del estudio y su posible relación con los mismos. Detallada su patología de base.

<i>Exitus UCI</i>	<i>Enfermedad de base</i>
No	No
SI	No
No	Enfermedad Neuromuscular (AME/Duchenne)
SI	PCI exprematura
No	PCI S Aicardi Gontiers.Tetraparesia espástica. Amaurosis
No	PCI Metabolopatía
SI	Fibrosis quística
No	S Prader Willi Angelman
SI	Encefalopatía Status epiléptico

5.1.2 Estadística analítica de la cohorte general

5.1.2.1. Análisis multivariable de los factores predictores de fracaso de la ventilación no invasiva

El Modelo final mediante regresión logística binaria (-2LL 48,553; R cuadrado Cox Snell 0,230) (p Hosmer-Lemeshow = 0,001) y mediante regresión de Cox (-2L 76,50) reveló que la FC y el SF a las 2 horas de VNI fueron los únicos factores independientes

Resultados

para predecir el fracaso del tratamiento FC2h (OR para el fracaso de la VNI = 1,057 IC95 % 1,017-1,099, $p = 0,005$); SF2h (OR para el fracaso de la VNI = 0,985 “factor protector” IC95 % 0,972-0,999, $p = 0,034$) (**Tabla 22**). Si a las 2h la FC es mayor y el cociente SF menor la probabilidad al final de acabar intubado será mayor.

REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA Y COX:

Se introducen en el modelo FC, FR y SF a las 2h junto a la edad.

Tabla 22. Modelo multivariable de factores predictores de fracaso en la cohorte general mediante ambos modelos. Regresión de Cox (gris).

Regresión Log.	B	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
FC2H	,056	,005	1,057	1,017	1,099
SF2H	-,015	,034	,985	,972	,999
Constante	-5,709	,036	,003		
COX	B	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
				Inferior	Superior
SF2h	-,010	,048	,990	,980	1,000
FC2h	,056	,000	1,058	1,027	1,090

Tabla 23. El área bajo la curva ROC del modelo. Método de “De Long”.

Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,809	,084	,001	,645	,973

El área bajo la curva ROC del modelo, extraída mediante el método de De Long, es igual a 0,8091 (IC 95% = 0,6391 a 0,979), una sensibilidad del 69% (IC 95% = 38,6% a 90,9%), y una especificidad del 80% (IC 95% = 67% al 89,6%). Estos valores presentan el siguiente rendimiento: LRpositivo = 3,462 (95% IC = 1,824 a 6,570) y LRnegativo = 0,385 (IC 95% = 0,168 a 0,879) (**Fig.28**).

Tabla 24. Área bajo la curva ROC del modelo, extraída mediante el método de De Long mediante el Programa “R”; Puntos estimados e Intervalos de confianza 95.

	Estimación	IC Inferior	IC Superior
Aparente prevalencia	0.190	0.417	0.294
Verdadera prevalencia	0.106	0.305	0.191
Sensibilidad	0.692	0.386	0.909
Especificidad	0.800	0.670	0.896
Valor predictor positivo	0.450	0.231	0.685
Valor predictor negativo	0.917	0.800	0.977
Área bajo la Curva	0.779	0.662	0.871
LRpositivo. Cociente de probabilidad de una prueba positiva	3.462	1.824	6.570
LRnegativo. Cociente de probabilidad de una prueba positiva	0.385	0.168	0.879

Resultados

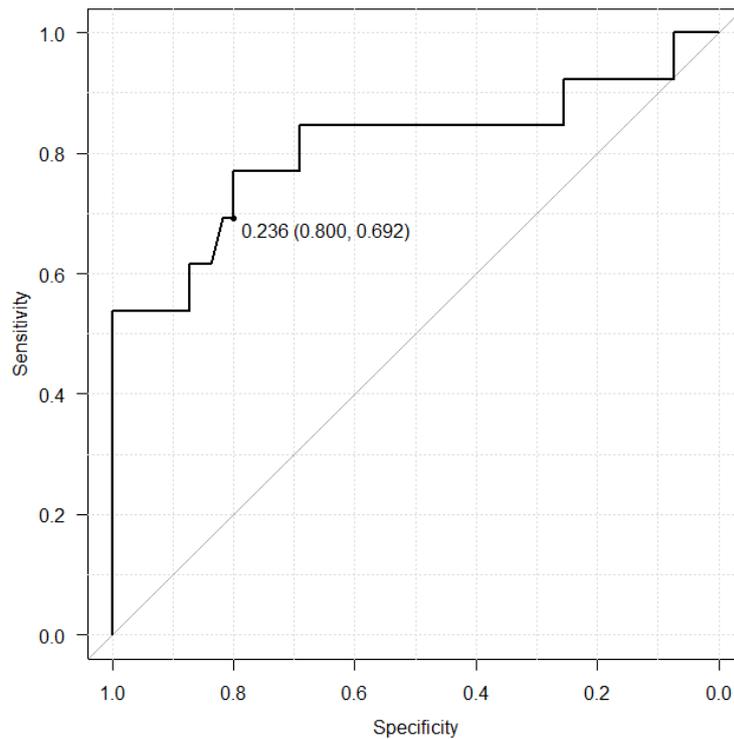


Figura. 28. Modelo final de la curva ROC. Programa “R”.

Con modelo final la precisión o exactitud podemos calcularla según el valor SNout (sensibilidad del 100%) y el valor de SPin (especificidad 100%): de tal forma que para un valor Spin de probabilidad de intubación mayor del 50% seguro que se intubará y para un valor SNout de probabilidad menor del 0,82% seguro que no se intubará. La fórmula matemática extraída para el cálculo de la probabilidad de intubación fue la siguiente: $fx = (FC2h \times 0,056) + [SF2h \times (-0,015)] - 5,709$; donde fx es el valor de la función, y de donde podemos calcular la probabilidad de intubación mediante la siguiente fórmula: $(\text{probabilidad de IOT}) = 1/(1 + \text{EXP}(-fx))$.

El análisis de regresión de Cox (-2LL = 76,50), confirmó estos resultados que muestran que el valor de la FC y SF a las 2 horas de tratamiento, es un factor independiente de fracaso (razón de riesgo = 1,058, IC 95% = 1,027 a 1,090) y SF2h (razón de riesgo = 0,990, IC 95% = 0,980 a 1,000).

5.1.2.2. Análisis de supervivencia en la cohorte general

1. Análisis del fracaso en pacientes con enfermedad de base:

¿Existe menor fracaso?

No hay diferencias significativas (**Fig.29**). Log Rank $p=0,269$.

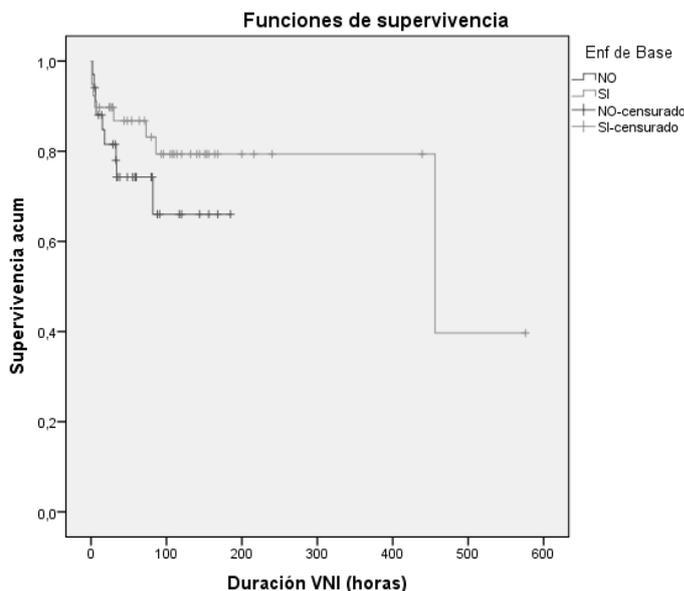


Figura 29. Kaplan-Meier Análisis de la supervivencia en función de enfermedad de base.

2. Análisis del fracaso en función de la $p\text{CO}_2$:

¿Fracasan menos los más hipercápnicos?

Se analizaron 57 muestras de $p\text{CO}_2$ previo al uso de VNI comparando fracaso/éxito, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas. U Mann Whitney $p= 0,230$. Z - 1.199. $p\text{CO}_2$ preVNI mediana 39,45 (38,7-43,06) en el grupo éxito y 37,4 (31,15-45,35) en el grupo fracaso.

3. Análisis del fracaso en función del empeoramiento radiológico a las 24-72h:

¿Fracasan más los que empeora la radiología posterior?

De los 55 episodios con radiología posterior hubo un empeoramiento radiológico en 32 pacientes (58%) y 23 episodios sin cambios radiológicos (42%). El grupo con empeoramiento radiológico a las 24-72h presenta una menor supervivencia, aunque a partir de las 80 horas de VNI aproximadamente, no hay casos de fracaso (**Fig.30**).

Resultados

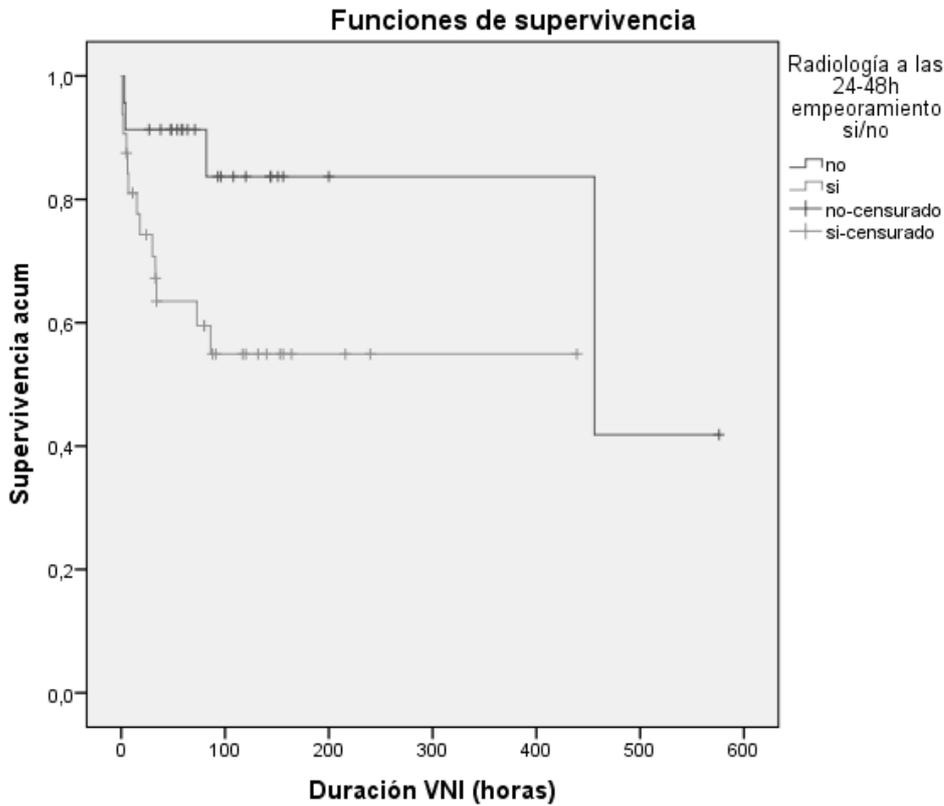


Figura 30. Kaplan-Meier Análisis de la supervivencia en función de empeoramiento radiológico.
Log Rank $p=0,031$

Al introducir en el modelo del análisis FC2h, SF2h y empeoramiento radiológico a las 24-72h mediante regresión Cox sólo queda la FC2h saliendo del modelo el empeoramiento radiológico posterior (**Tabla 25**).

Tabla 25. Análisis multivariable mediante Regresión de Cox.

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
				Inferior	Superior
FC2h	,055	,000	1,057	1,027	1,087

4. Análisis del fracaso en función del “Score NLIS” (mayor o menor 5 puntos):

Se estudia si el cociente SF es útil para clasificar a nuestros pacientes hipoxémicos según la clasificación modificada de Murray “NLIS score” y diferenciar así los que más pueden fracasar. No se apreciaron diferencias significativas (**Fig.31**). Log rank ($p=$

Resultados

0,891). Las medias que se analizaron en ambos grupos fueron: Éxito ($4,75 \pm 1,771$) vs fracaso ($5,18 \pm 2,63$).

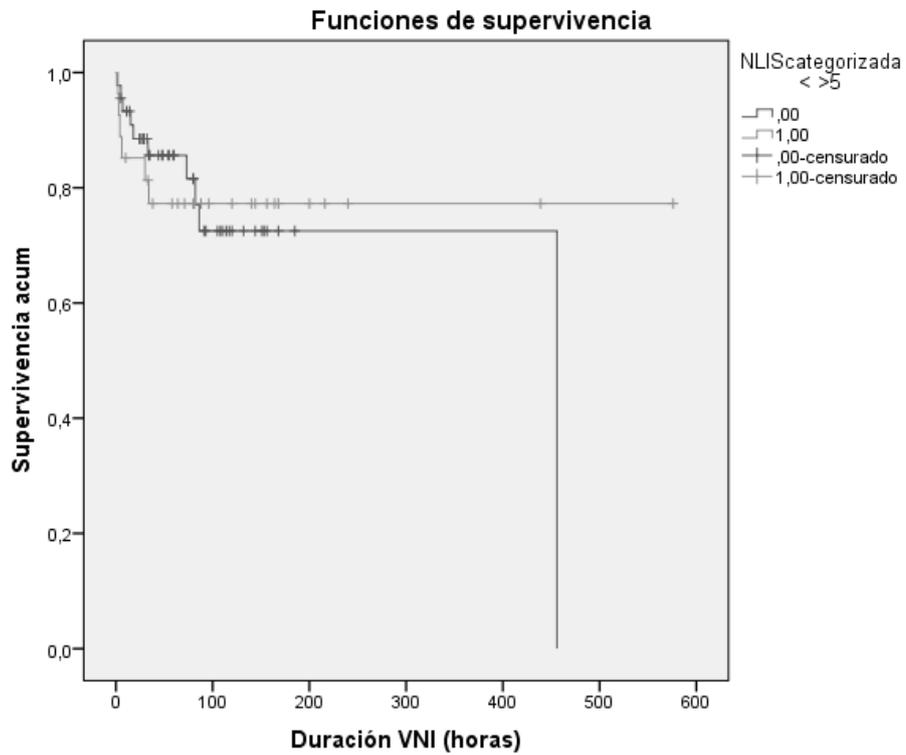


Figura 31. Kaplan-Meier Análisis de la supervivencia según Score NLIS categorizado (mayor o menor de 5 puntos) Log Rank $p = 0,910$.

5.2. ESTUDIO DE LA COHORTE general según CLASIFICACIÓN SDRA

5.2.1. Estadística descriptiva de la cohorte general según la clasificación SDRA

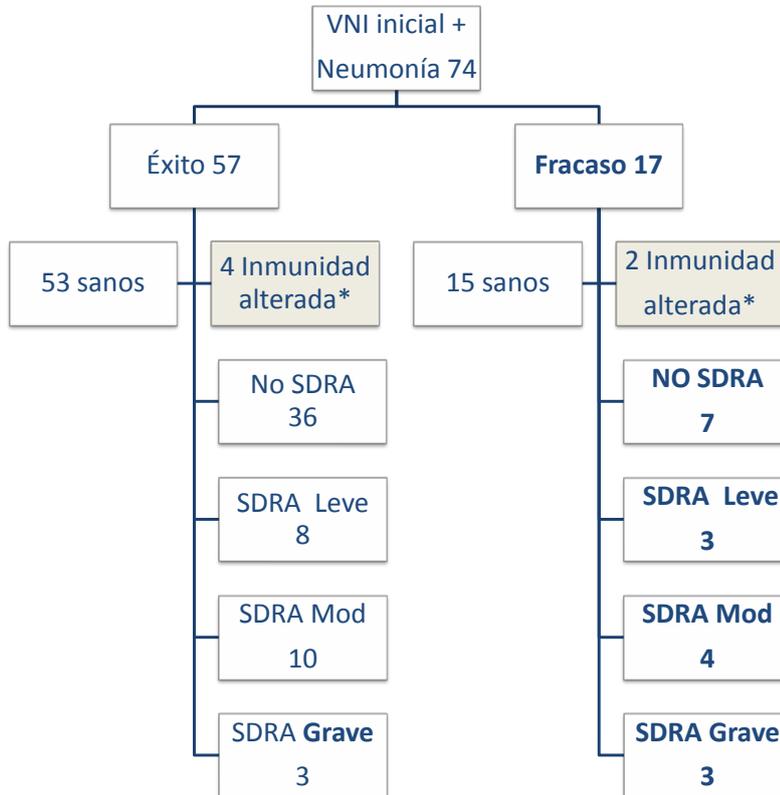


Figura 32. Diagrama de flujo de pacientes según evolución (éxito o fracaso) y clasificación SDRA a las 2h de iniciada la VNI (según definición Berlín y PF extrapolado en base al SF según ecuación de Khemani): *Inmunidad alterada: 6 pacientes (oncológicos 4, Síndrome de Di George+ cardiopatía 1, Sospecha inmunodeficiencia 1). Abreviaturas: SDRA: Síndrome de distres respiratorio agudo.

Los resultados de nuestro estudio muestran una tasa de fracaso general en toda la muestra para la VNI de un 23%. Al diferenciar las tasas de fracaso según la cohorte clasificada como SDRA se obtiene una tasa de fracaso de un 35% para SDRA y un 18% para aquellos NO SDRA (**Fig.34**).

Resultados

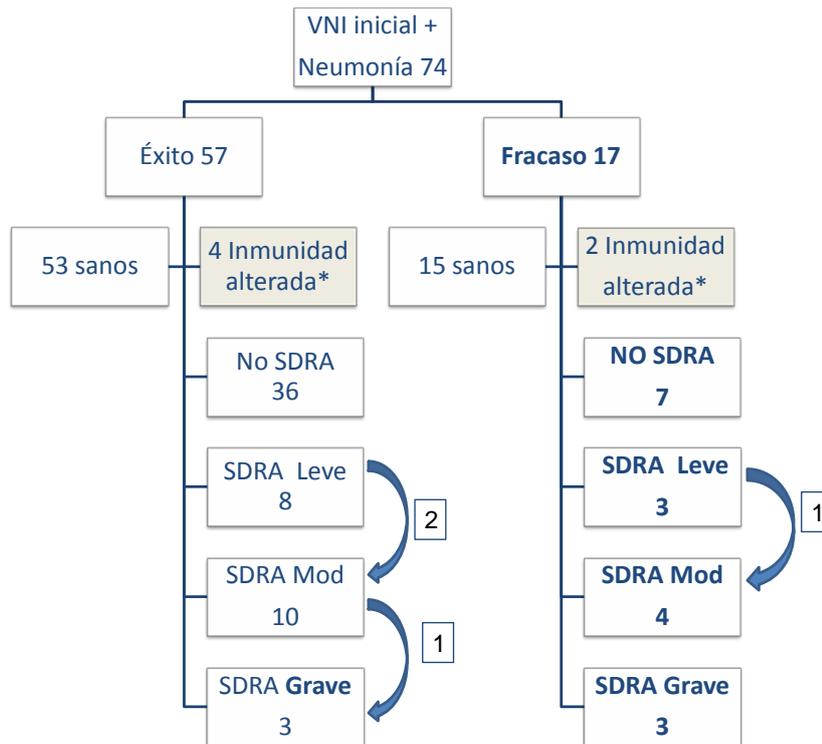


Figura 33. Diagrama de flujo de pacientes según evolución (éxito o fracaso) y clasificación SDRA a las 2h de iniciada la VNI, incluyendo aquellos pacientes que cambian clasificación de SDRA a las 24h (flechas en curva, incluyendo el número de pacientes)

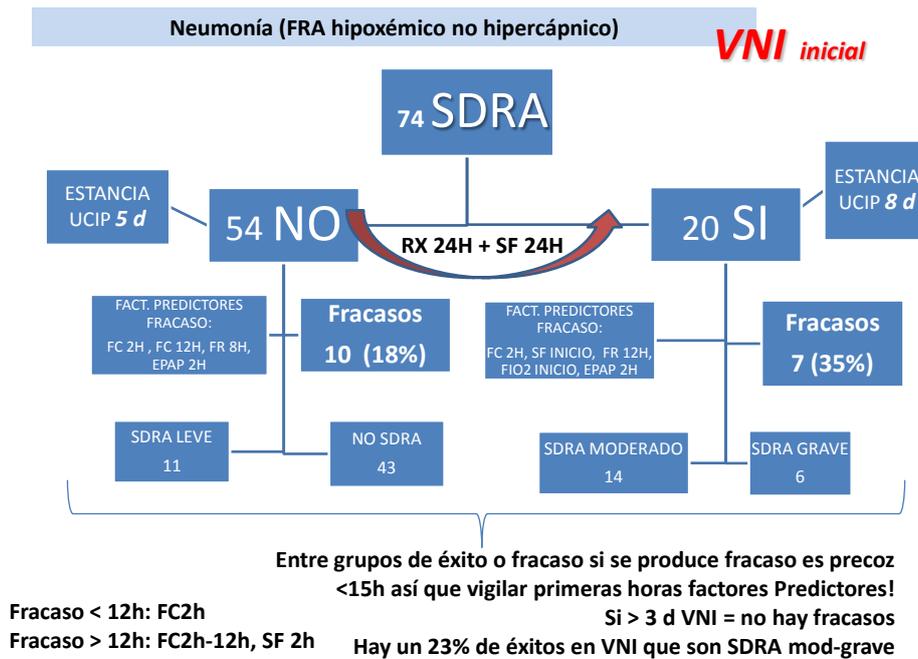


Figura 34. Diagrama de flujo resumen de pacientes incluidos en estudio.

Resultados

Cuatro pacientes cambiaron de clasificación a las 24h categorizándose como SDRA. Dos de ellos (**Tabla 26**) al variar la radiología inicial desde infiltrado unilateral a bilateral y otros dos al persistir el infiltrado bilateral y empeorar el PF estimado (**Tabla 27**). En todos ellos hubo empeoramiento radiológico valorado por el mismo observador, respecto al control previo. Se detallan a continuación los fracasos en sombreado oscuro. El paciente que cambia de clasificación según radiología y fracasa se trata de un paciente de 19 meses y 10 Kg, sin antecedentes, que permaneció 4 días de ingreso en UCIP y recibió VNI durante 33h. Los otros 2 pacientes fueron fracasos precoces (1 y 7h de VNI) en niños mayores 4 y 9 años (S.Down uno de ellos) consecutivamente que estuvieron 11 días en UCIP ambos.

Tabla 26. Pacientes que partiendo de radiología inicial con infiltrados unilaterales cambian de clasificación SDRA a las 24h; al variar la radiología inicial desde infiltrado unilateral a bilateral y/o el SF. Para la obtención del PF se ha extrapolado mediante la ecuación de Khemani $PF = (SF - 76/0,62)$ y según clasificación SDRA Berlín (Leve-Mod-Grave). Abreviaturas: UL: unilateral; BL: bilateral; N°: número; SDRA: Síndrome de distres respiratorio agudo.

SDRA PF 2H	SDRA PF 24H	Radiología 0-24h	N°Cuadrantes 0h	N°Cuadrantes 24h	Fracaso
MODERADO	GRAVE	UL->BL	2	3	---
LEVE	NO	UL->BL	2	3	---
LEVE	NO	UL->BL	2	3	---
LEVE	MODERADO	UL->BL	1	2	SI
	NO	UL->BL	1	3	SI
LEVE	NO	UL->BL	1	2	SI
NO	NO	UL->BL	2	3	---

El siguiente fracaso se trata de un paciente exprematuro de 6 meses y 3 Kg que estuvo 13 días de ingreso en UCIP y recibió VNI durante 73h.

Tabla 27. Pacientes clasificados SDRA leve a las 2h con afectación radiológica bilateral desde el inicio que cambian de clasificación SDRA a las 24h según PF extrapolado mediante el SF. Abreviaturas: UL: unilateral. BL: bilateral. SDRA.

SDRA PF2H	SDRA PF 24H	Radiología 0-24h	N°Cuadrantes 0h	N°Cuadrantes 24h	Fracaso
LEVE	LEVE	BL->BL	3	3	---
LEVE	LEVE	BL->BL	2	2	---
LEVE	MODERADO	BL->BL	3	4	---
LEVE	MODERADO	BL->BL	2	3	---
LEVE	LEVE	BL->BL	2	4	SI
LEVE	LEVE	BL->BL	2	-----	---
LEVE	LEVE	BL->BL	2	3	---

5.2.1.1. Características previas de los pacientes según clasificación SDRA

Tabla 28. Características previas de los pacientes según clasificación SDRA Abreviaturas: FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno; satHb: saturación de hemoglobina; FR: Frecuencia respiratoria; FC: Frecuencia cardíaca; SF: Cociente saturación de hemoglobina/fracción inspirada de oxígeno. pCO₂: presión arterial de dióxido de carbono; PRISM II: Pediatric Risk Score Mortality.

Variable	NO SDRA	SDRA	p
Edad (años)	3,34 [1,57 ; 7,3]	3,4 [2 ; 6,4]	0,951
Edad (meses)	40,14 [18,9 ; 88,3]	40,8[24,5 ; 76,7]	0,951
Varón	50%	50%	1
FiO ₂ (%)	50 [40 ; 80]	52,5 [49 ; 90]	0,184
SatHb (%)	96 [94 ; 99]	93[90 ; 97]	0,079
FR (rpm)	36 [29; 44]	43 [29; 56,5]	0,15
FC (lpm)	144 ± 26,2	138,5± 22,8	0,408
SF n= 69	190 [125; 247,5]	173 [107 ; 203]	0,085
pCO ₂ n= 58	38 [35; 44,5]	41[37; 45]	0,337
Bic n= 42	23,3 ± 3,7	23,7 ± 3,3	0,729
pH n= 53	7,37 [7,34 ; 7,40]	7,37 [7,34 ; 7,41]	0,803
PRISM II n= 72	3 [0;6]	5 [3;8]	0,139

5.2.1.2. Análisis según los parámetros ventilatorios administrados

Pacientes con SDRA

En los pacientes afectados de SDRA (20) se aprecia una mayor necesidad de oxígeno al inicio al comparar ambos grupos (éxito y fracaso) estadísticamente significativa ($p = 0,05$) (**Fig. 35**). Se aprecia un aumento de la IPAP de forma progresiva, siendo al inicio en el grupo fracaso unos 2 puntos por encima en comparación al grupo éxito, pero sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas (**Fig. 36**). Para la EPAP se encontraron diferencias estadísticamente significativas a las 2h ($p= 0,011$) entre ambos grupos (**Fig. 37**).

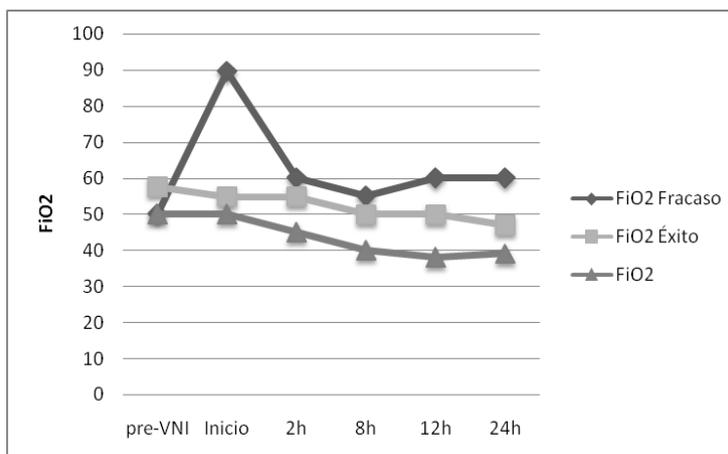


Figura 35. Evolución temporal de FiO₂ en el grupo SDRA.

Resultados

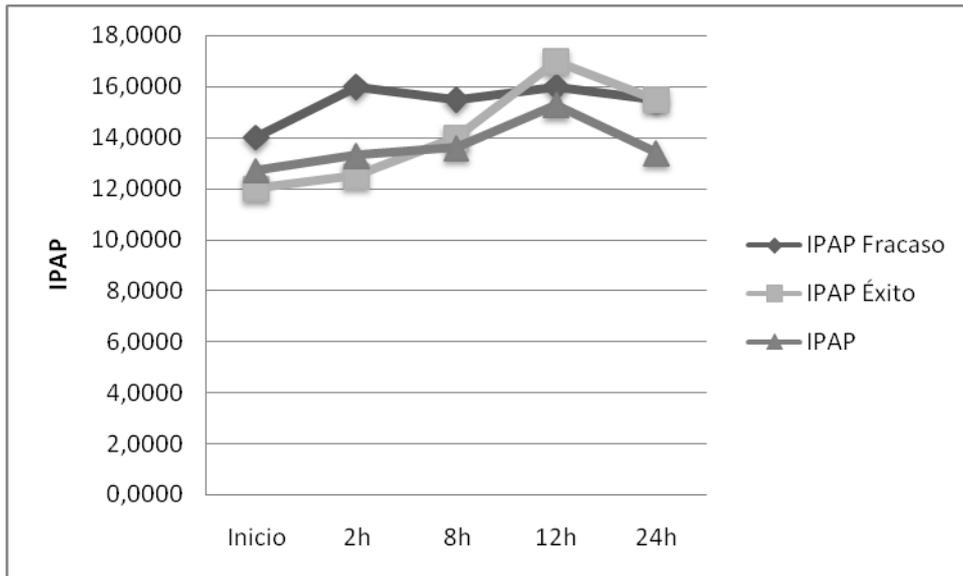


Figura 36. Evolución temporal de IPAP en el grupo SDRA.

Abreviaturas: IPAP= presión positiva inspiratoria en vía aérea.

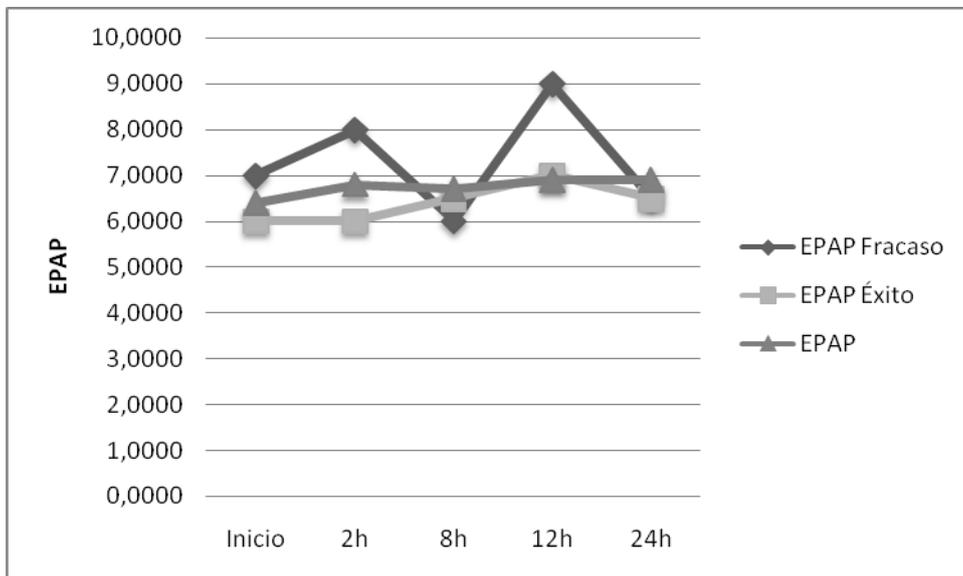


Figura 37. Evolución temporal de EPAP en el grupo SDRA.

Abreviaturas EPAP: presión positiva espiratoria en vía aérea.

Grupo No SDRA:

No hubo diferencias estadísticamente significativas para la FiO_2 o la IPAP entre ambos grupos (**Figs. 38-39**). La evolución de la FiO_2 tanto en un grupo como en otro fue en descenso progresivo. Sólo se hallaron diferencias para la EPAP a las 2h ($p=0,013$) (**Fig. 40**).

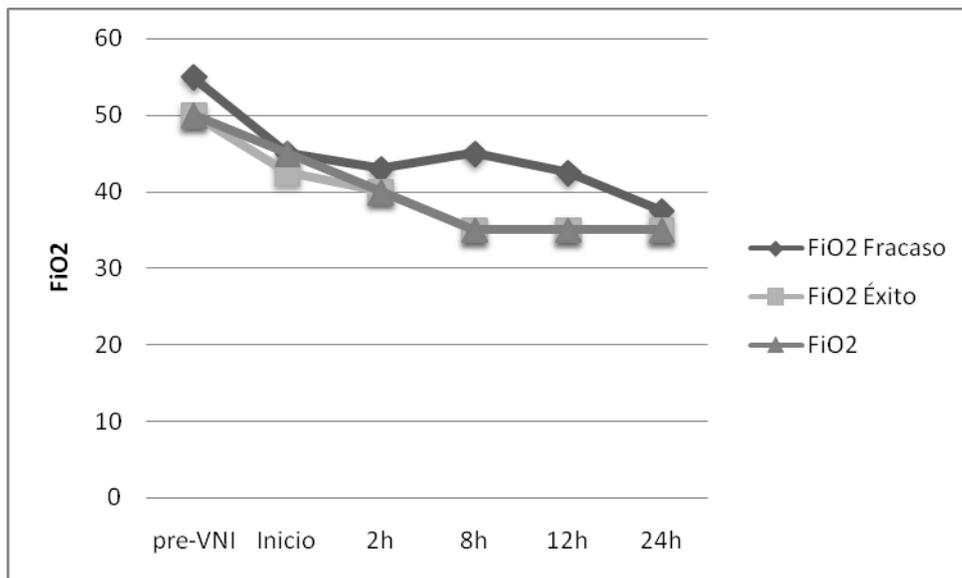


Figura 38. Evolución temporal de FiO_2 en el grupo No SDRA. Abreviaturas FiO_2 : fracción inspirada de oxígeno.

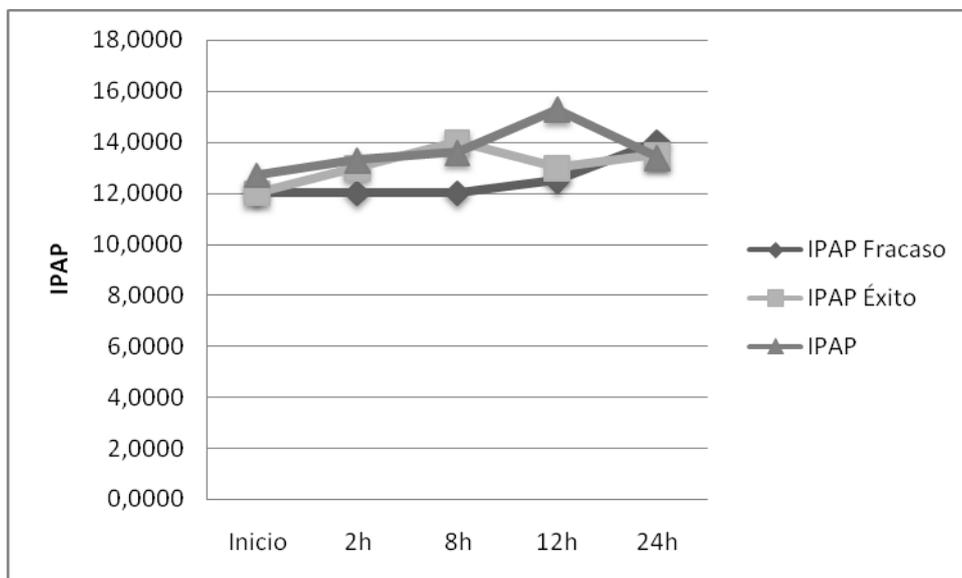


Figura 39. Evolución temporal de IPAP en el grupo No SDRA. Abreviaturas: IPAP= presión positiva inspiratoria en vía aérea.

Resultados

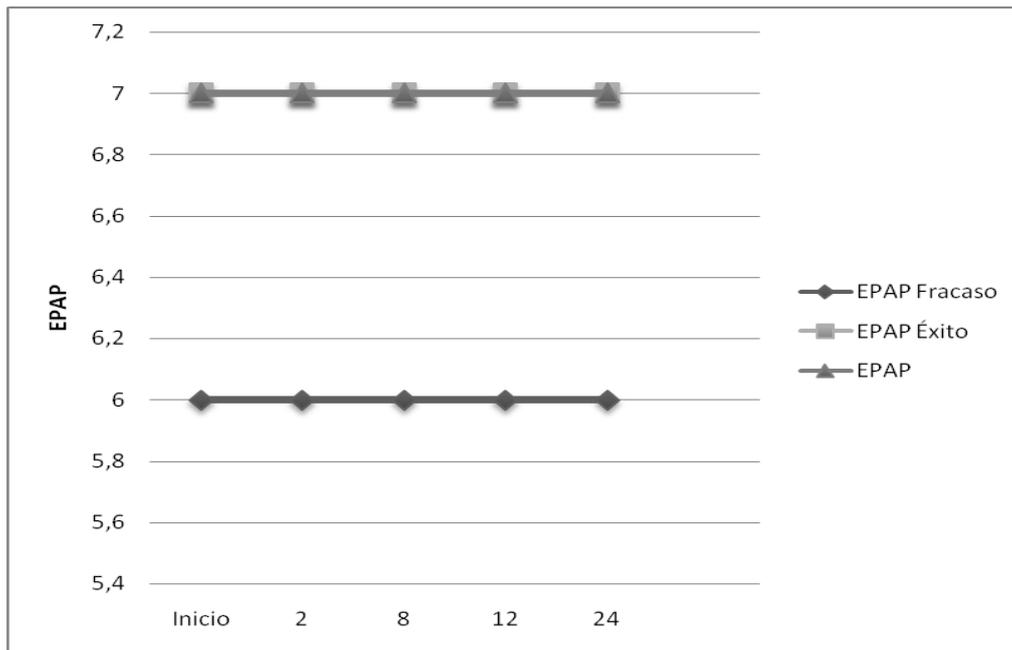


Figura 40. Evolución temporal de EPAP en el grupo No SDR. Abreviaturas EPAP: presión positiva espiratoria en vía aérea.

5.2.1.3. Análisis de la evolución de los parámetros clínicos

Grupo SDR:

La evolución de la FC mostró diferencias prácticamente significativas a las 2h ($p=0,051$) presentando el grupo fracaso un ascenso más marcado en comparación al grupo de éxito (**Fig. 41**). A las 12h se evidenció un ascenso de la FR en el grupo fracaso ($p= 0,049$) (**Fig. 42**). Al inicio hubo diferencias para el cociente SF ($p= 0,017$) (**Fig. 43**). No se encontraron diferencias para la SpO_2 entre ambos grupos (**Fig. 44**).

Resultados

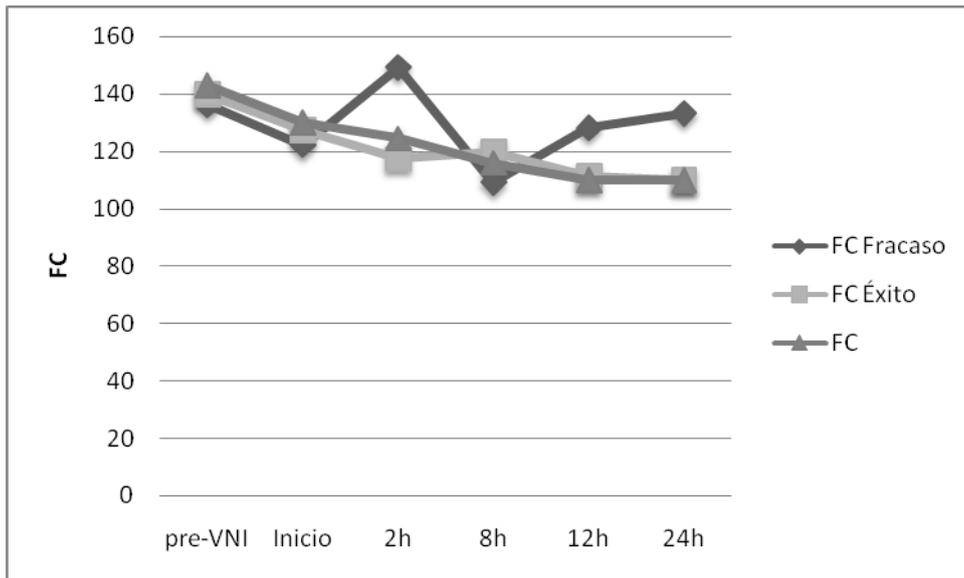


Figura 41. Evolución temporal de FC en el grupo SDR. Abreviaturas: FC: frecuencia cardíaca.

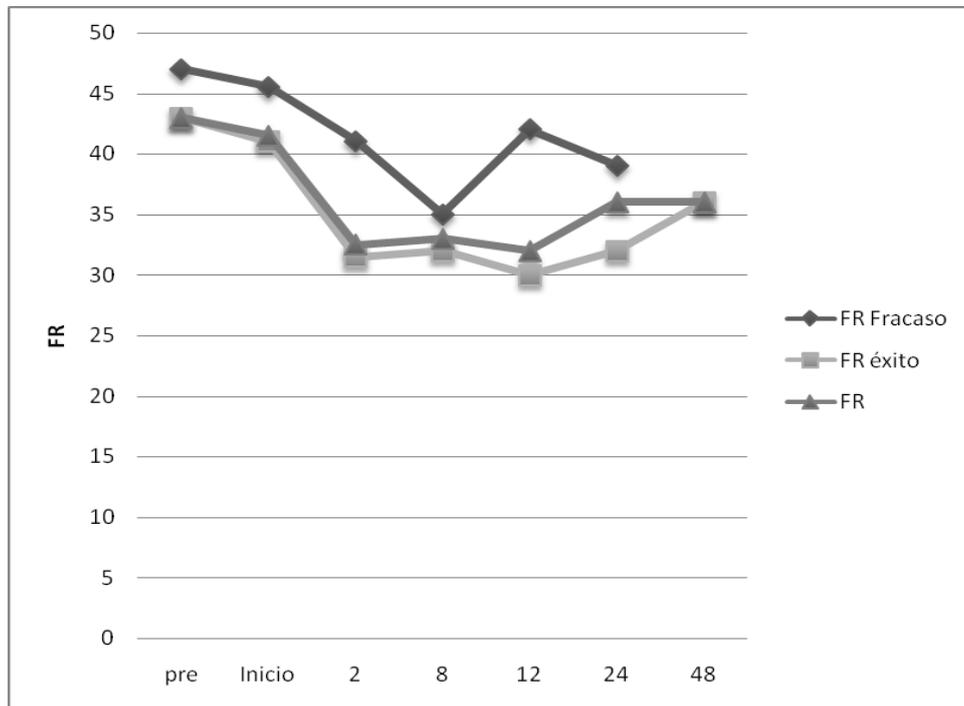


Figura 42. Evolución temporal de FR en el grupo SDR. Abreviaturas: FR: frecuencia respiratoria.

Resultados

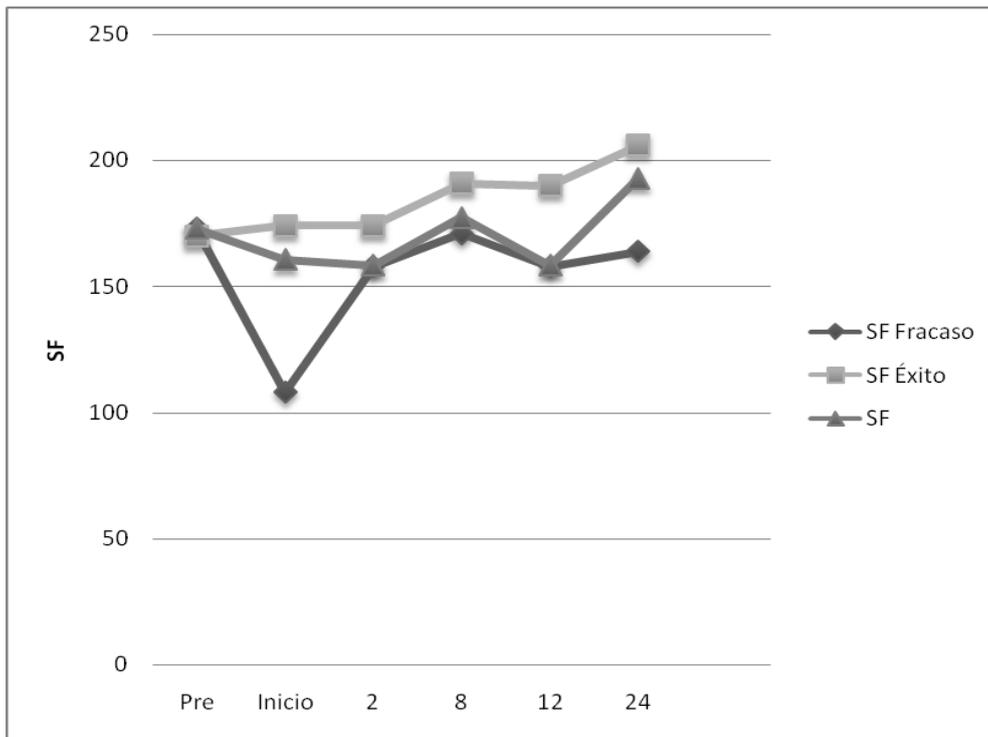


Figura 43. Evolución temporal de SF en el grupo SDRA.

Abreviaturas: SF: cociente de saturación de hemoglobina/fracción inspirada de oxígeno.

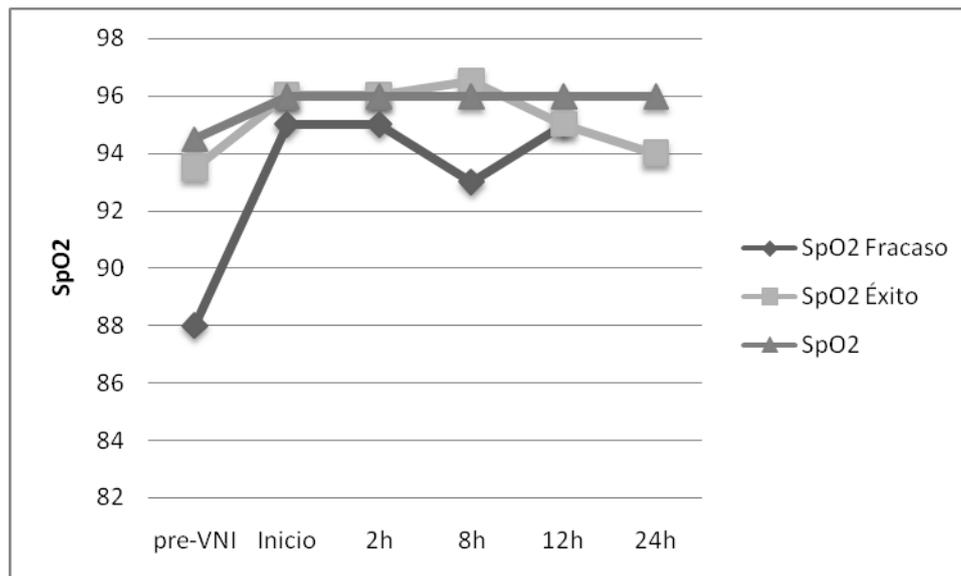


Figura 44. Evolución temporal de SpO₂ en el grupo SDRA.

Abreviaturas: SpO₂: saturación de hemoglobina medida mediante pulsioximetría.

Grupo No SDRA:

La evolución de la FC mostró diferencias estadísticamente significativas a las 2h y 12h ($p=0,036$; $p=0,022$) presentando una curva descendente (**Fig. 45**). A las 8h se evidenció un ascenso de la FR en el grupo fracaso ($p= 0,07$) (**Fig. 46**). No se hallaron diferencias para el cociente SF entre ambos grupos (**Fig. 47**) pero sí para la SpO_2 a las 2 y 8h (**Fig. 48**)

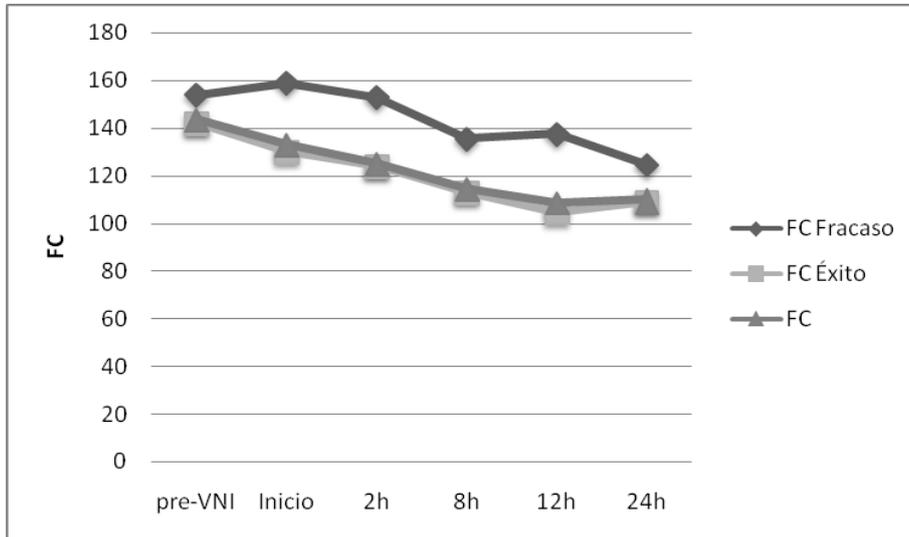


Figura 45. Evolución temporal de FC en el grupo No SDRA. Abreviaturas: FC: frecuencia cardíaca.

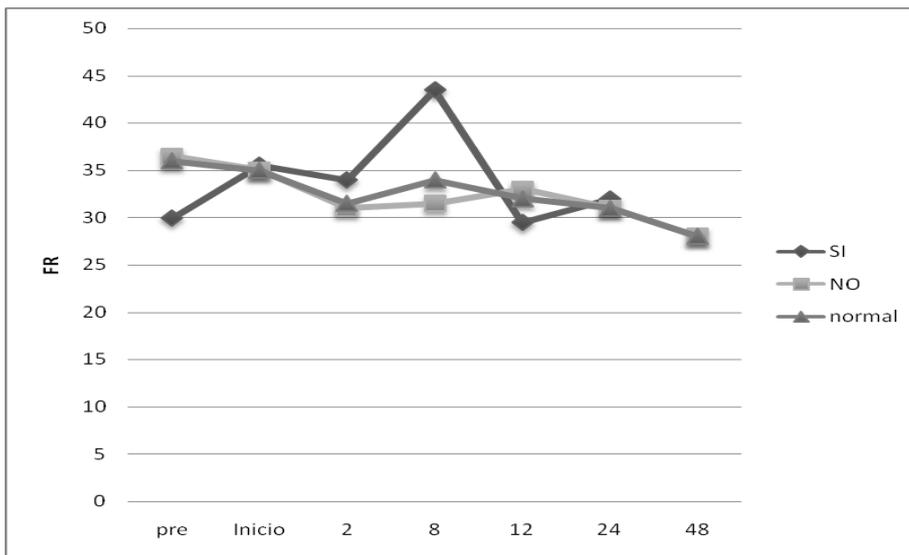


Figura 46. Evolución temporal de FR en el grupo NO SDRA Abreviaturas: FR: frecuencia respiratoria.

Resultados

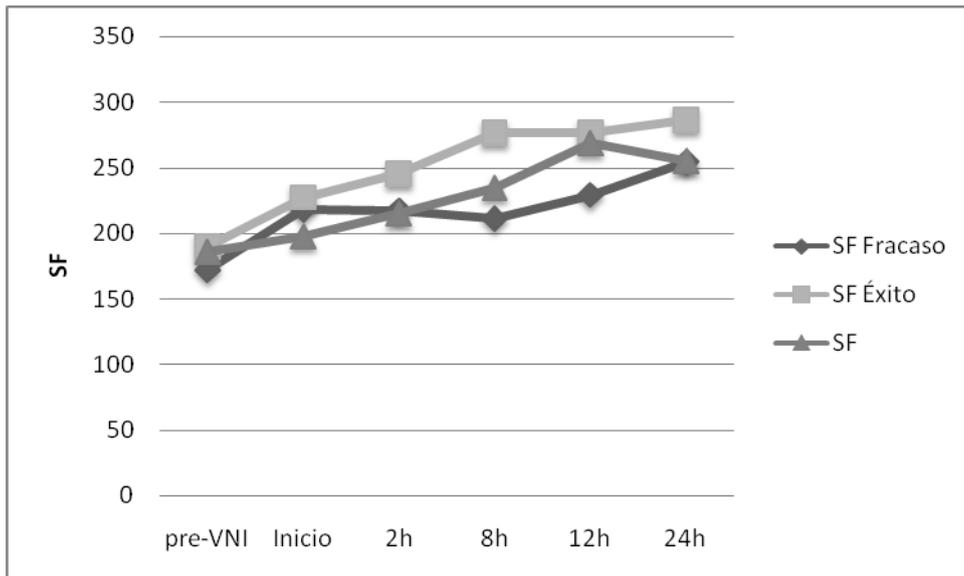


Figura 47. Evolución temporal de SF en el grupo NO SDRA

Abreviaturas: SF: cociente de saturación de hemoglobina/fracción inspirada de oxígeno.

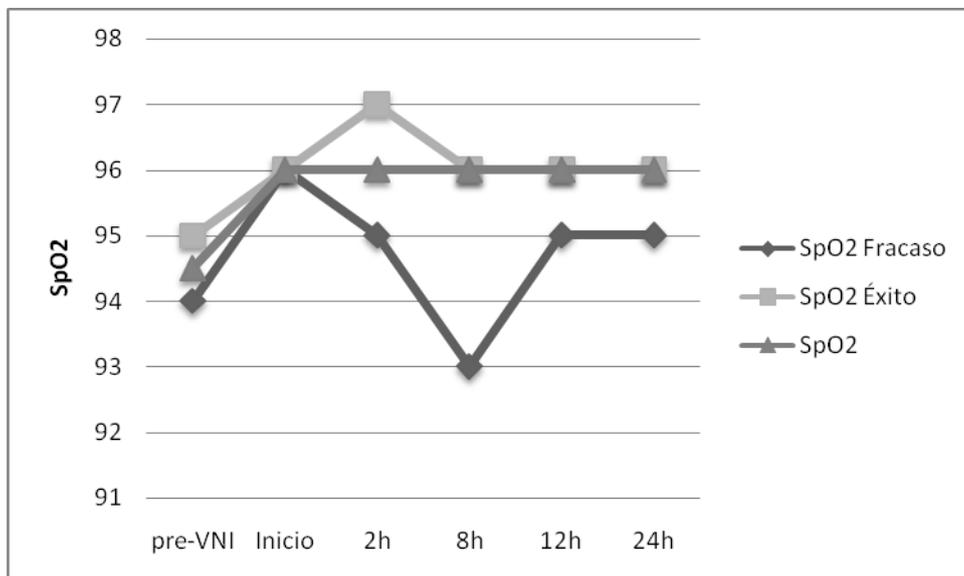


Figura 48. Evolución temporal de SpO₂ en el grupo NO SDRA

Abreviaturas: SpO₂: saturación de hemoglobina medida mediante pulsioximetría.

5.2.1.4. Análisis de la duración de la VNI

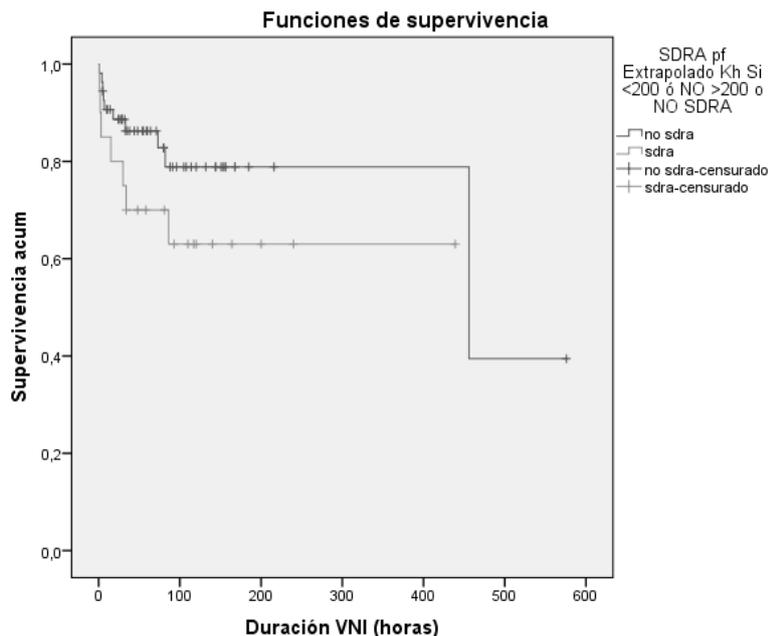


Figura 49. Kaplan-Meier. Análisis de supervivencia para la probabilidad de permanecer libre de intubación según clasificación SDR. Log-rank p 0,152.

Destaca en la **figura 49** que a partir de las 80h (aproximadamente el tercer día) de VNI ningún paciente con SDR requiere intubación y sólo un paciente NO SDR.

La supervivencia (probabilidad de permanecer libre de la intubación) fue evaluada categorizando los casos (de acuerdo a los criterios publicados por Khemani *et al.* (48) para el diagnóstico de LPA/SDRA según el cociente SF) y en relación a la nueva clasificación de Berlín para el diagnóstico de los diferentes tipos de SDR. Los resultados fueron ilustrados en los gráficos de supervivencia de Kaplan-Meier (**Fig.49**). La diferencia entre casos con o sin SDR no fue estadísticamente significativa (p = 0,152). “Censored times” (marcas verticales) representan los pacientes no intubados en total en ambas cohortes.

Análisis por separado en horas en grupo SDR y NO SDR (medianas)

NO SDR 62h	SDR 83,5h
ÉXITO 75,5h	ÉXITO: 117h
FRACASO 12,5h	FRACASO: 15h

Resultados

No hay diferencias entre ambos grupos SDRA (si/no) en relación a la duración de la VNI en horas con una mediana de 67h, mediante el análisis de la U de Mann Whitney ($p= 0,622$). Sin embargo, cuando hacemos la diferencia entre los pacientes con éxito y fracaso sí que se observaron diferencias estadísticamente significativas entre éxito y fracaso (81h (rango 5-576) vs 15h (-rango 1-456). Sí que se aprecia una tendencia a la mayor duración de la VNI en el grupo SDRA, especialmente en la rama de éxito (gris).

5.2.1.5. Análisis de la estancia en UCIP

La mediana de estancia en la UCIP fue de 5,5 días, mostrando diferencias entre los pacientes según el éxito o fracaso de la técnica (5 días vs 11 días) (**Tabla 29 y Fig.50**).

Tabla 29. Análisis de la estancia en UCIP entre éxito y fracaso.

Fracaso VNI	Estimación	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
no	5,000	4,188	5,812
si	11,000	6,160	15,840
Global	5,000	3,876	6,124

El intervalo de confianza del grupo éxito es muy estrecho (4 y casi 6 días) y no se solapa con el grupo fracaso (6 a 15 días).

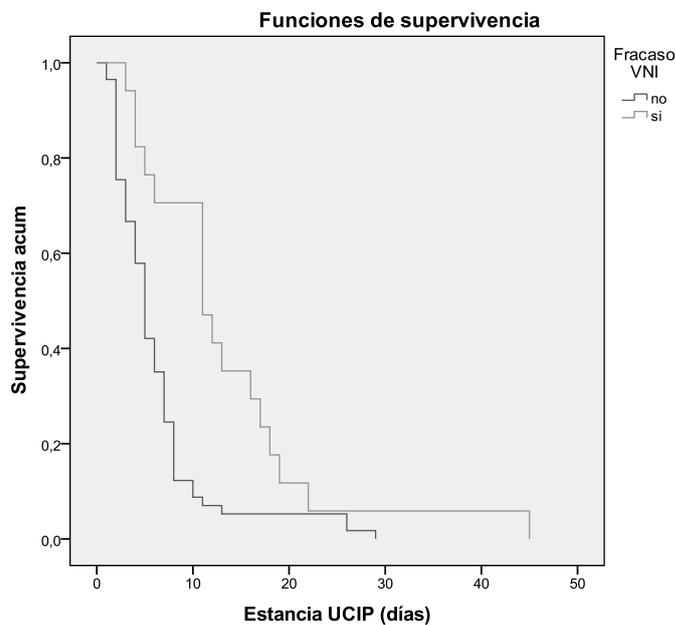


Figura 50. Kaplan-Meier de la Estancia en UCIP en la cohorte general. Log-rank $p 0,001$.

Pacientes NO SDRA:

La estancia en la UCIP tuvo una mediana de 5 días, mostrando diferencias entre los pacientes según el éxito de la técnica (5 días vs 11 días) (**Tabla 30 y Fig.51**).

Tabla 30. Análisis de la estancia en UCIP en el grupo NO SDRA

Fracaso VNI	Estimación	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
no	5,000	3,402	6,598
si	11,000	6,266	15,734
Global	5,000	3,564	6,436

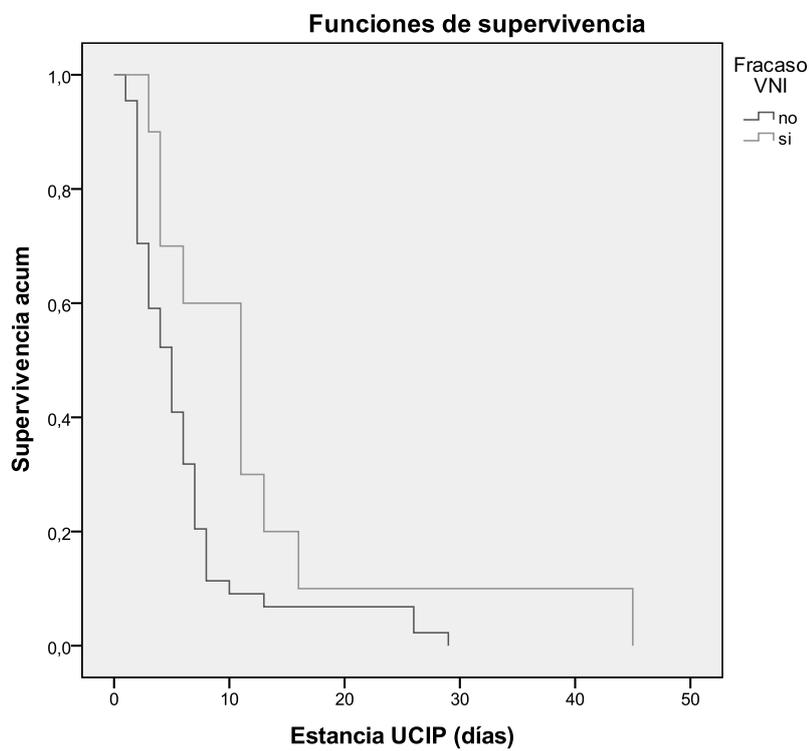


Figura 51. Kaplan-Meier de la Estancia en UCIP en la cohorte NO SDRA. Log-rank p 0,027.

Pacientes SDRA:

La estancia en la UCIP tuvo una mediana de 8 días, mostrando diferencias entre los pacientes según el éxito de la técnica (5 vs 17 días) (**Tabla 31 y Fig.52**).

Tabla 31. Análisis de la estancia en UCIP en el grupo SDRA

Fracaso VNI	Estimación	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
no	5,000	2,886	7,114
si	17,000	4,169	29,831
Global	8,000	6,569	9,431

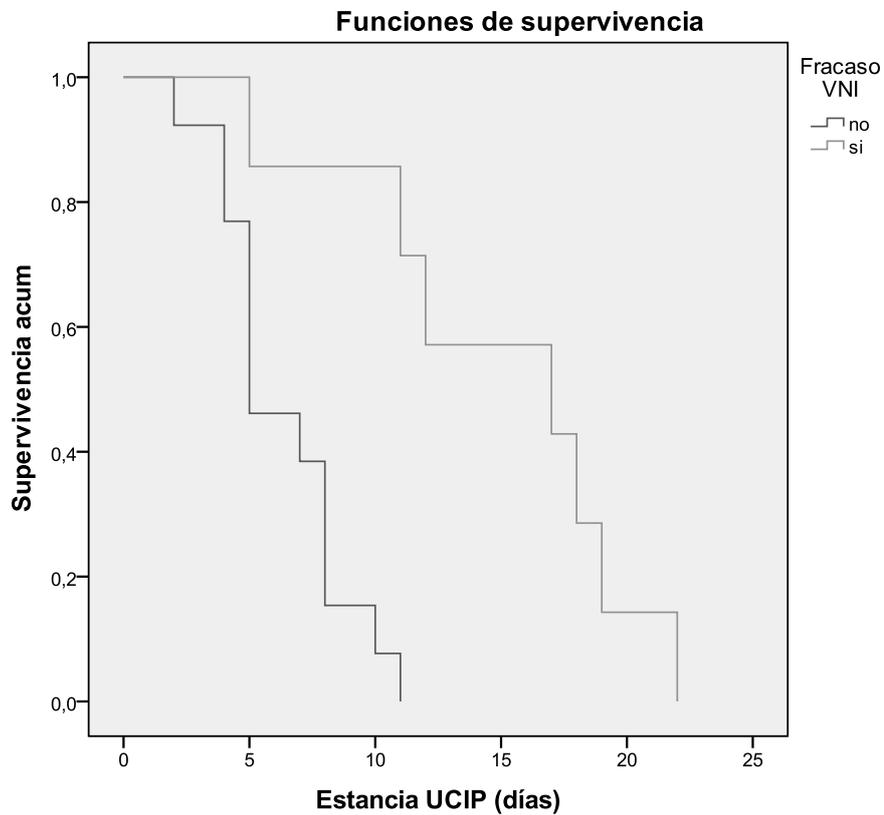


Figura 52. Kaplan-Meier de la Estancia en UCIP en la cohorte SDRA. Log-Rank p 0,001.

5.2.1.6. Análisis de la estancia Hospitalaria.

La estancia mediana en el hospital de la cohorte general fue de 14 días, mostrando diferencias entre los pacientes según el éxito o fracaso de la técnica (12 vs 19 días) (Tabla 32 y Fig.53).

Tabla 32. Análisis de la estancia Hospitalaria

Fracaso VNI	Estimación	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
no	12,000	9,872	14,128
si	19,000	13,319	24,681
Global	14,000	11,526	16,474

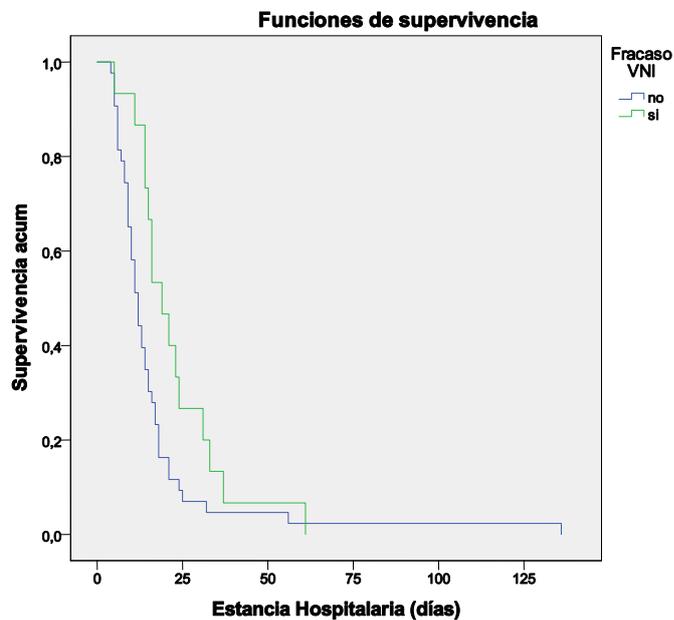


Figura 53. Kaplan-Meier de la Estancia Hospitalaria en la cohorte general. Log-rank p 0,036.

Pacientes NO SDRA:

No se observan diferencias entre el grupo fracaso y éxito en el grupo NO SDRA en cuanto a estancia Hospitalaria (**Tabla 33 y Fig.54**).

Tabla 33. Análisis de la estancia Hospitalaria en el grupo NO SDRA

Fracaso VNI	Estimación	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
no	12,000	9,234	14,766
si	15,000	8,070	21,930
Global	13,000	10,521	15,479

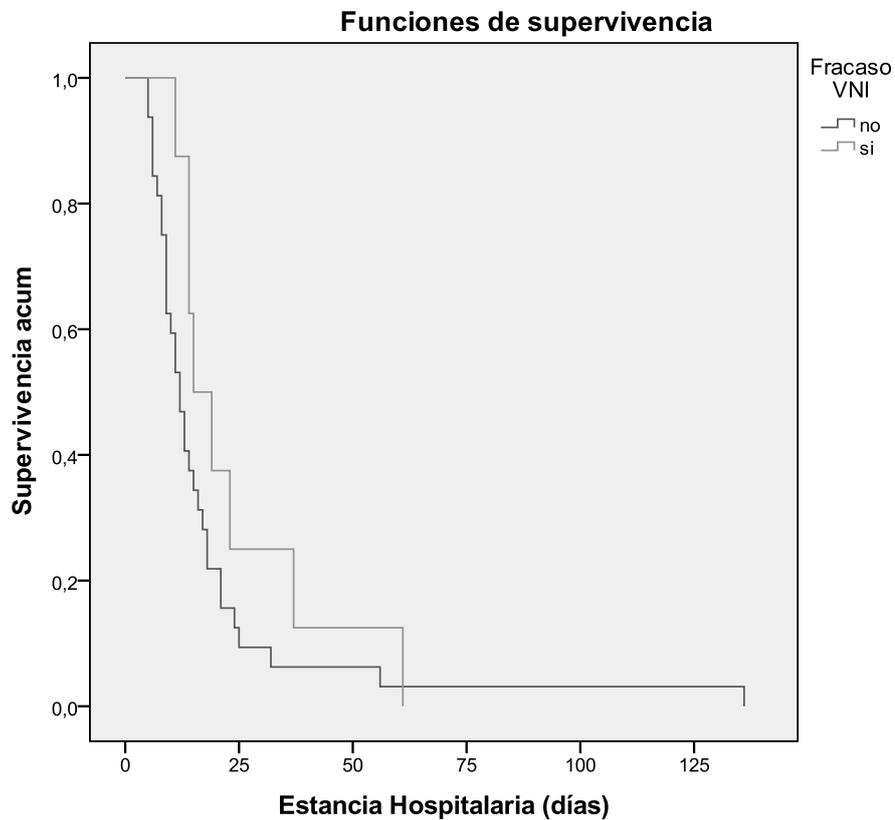


Figura 54. Kaplan-Meier de la Estancia Hospitalaria en el grupo NO SDRA Log-rank p 0,189.

Pacientes SDRA:

La estancia hospitalaria del grupo NO SDRA tuvo una mediana de 14,5 días, mostrando diferencias entre los pacientes según el éxito de la técnica (11 días Vs 21 días) (**Tabla 34 y Fig.55**).

Tabla 34. Análisis de la estancia Hospitalaria en el grupo SDRA

Fracaso VNI	Estimación	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
no	11,000	6,145	15,855
si	21,000	8,169	33,831
Global	14,000	7,763	20,237

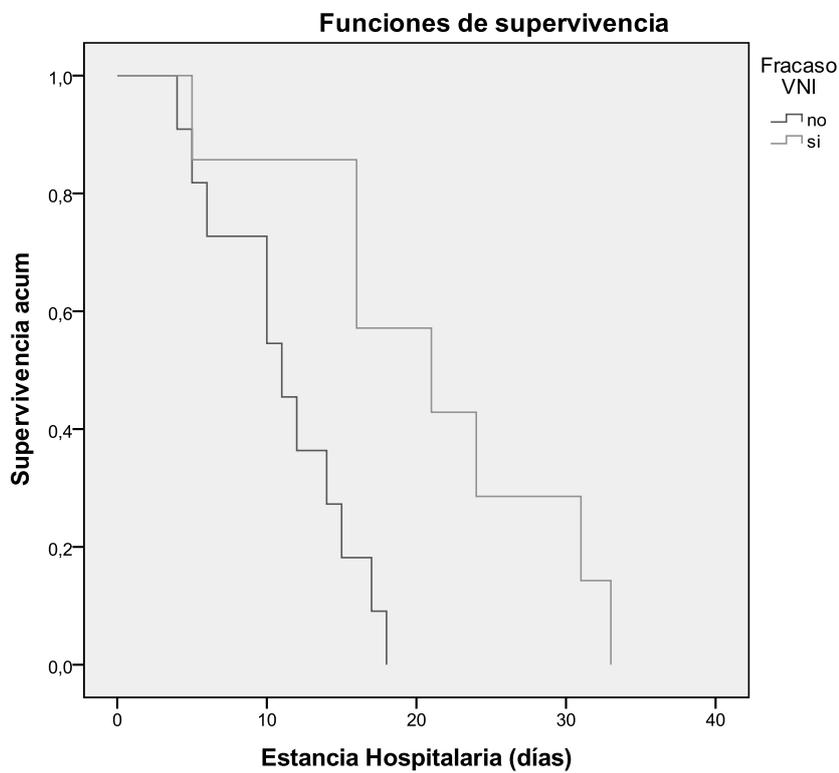


Figura 55. Kaplan-Meier de la Estancia Hospitalaria en el grupo SDRA Log-rank p 0,007.

5.2.2. Estadística analítica de la cohorte general según clasificación SDRA

5.2.2.1. Análisis multivariable de factores predictores de fracaso de la ventilación no invasiva entre ambos grupos (SDRA / NO SDRA)

Al analizar mediante la prueba de “Chi-cuadrado” la correlación entre SDRA y fracaso no se establece una asociación estadísticamente significativa. ($p= 0,236$ Corrección por continuidad de Yates).

REGRESION LOGISTICA BINARIA

Las siguientes variables fueron incluidas en ambos tipos de análisis multivariable: edad (mayor o menor de 36 meses), FC, FR y SF a las 2 horas de la VNI, y empeoramiento radiológico a las 24h. Se comprobó diferencias al introducir en el modelo el cociente SF a las 2h o bien, una variable binaria para la identificación del diagnóstico del SDRA a las 2h (suma de los criterios radiológicos [infiltrados bilaterales] y los criterios de relación de SF), con el fin de evitar colinealidad de variables. Entre las variables no se solaparon, realizándose diferentes análisis para ver aquella variable con mejor ajuste del modelo y significación estadística. El modelo presenta buena capacidad de predicción (-2 log. verosimilitud 45,96) y de calibración (Prueba de Hosmer y Lemeshow; $p= 0,347$). La única variable independientemente relacionada con el fracaso fue mediante ambos modelos la FC a las 2h (**Tablas 35 y 36**).

Tabla 35. Modelo multivariable del grupo SDRA.

	B	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Paso 1 ^a					
FC2h	,051	,004	1,052	1,016	1,090
Constante	-7,726	,001	,000		

REGRESIÓN DE COX

Tabla 36. Modelo multivariable del grupo SDRA.

El modelo presenta también una buena capacidad de predicción (-2LL igual a 76,03)

	B	Sig.	Hazard ratio Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
				Inferior	Superior
FC2h	,048	,001	1,050	1,021	1,079

5.3. ANÁLISIS DE LA COHORTE GENERAL SEGÚN GRUPO DE EDAD

5.3.1. Estadística descriptiva de la cohorte general según grupo de edad

La mediana de edad fue de 40,14 meses (p25-75: 22,6-83 m), con edades comprendidas entre los dos y los 241 meses. Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p=0,104), la edad en el grupo de fracaso es menor 26 m (IC 95: 21,6-81,4) que en el grupo de éxito 51m (IC 95 52-83m).

5.3.1.1. Análisis de la supervivencia de la agrupación menor de 6 meses/6-12 meses/12-24 meses/>72 meses

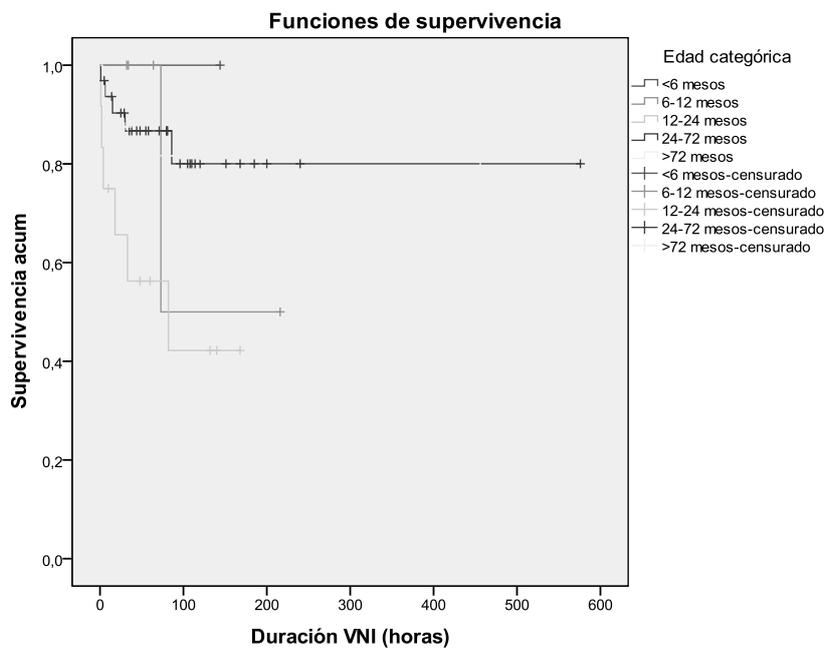


Figura 56. Kaplan-Meier. Análisis de la supervivencia considerado por intervalo de edad (menor de 6 meses/6-12 meses/12-24 meses/ 24-72 meses/ >72 meses). Log-rank p< 0,080.

Resultados

Teniendo en cuenta los grupos con más episodios se aprecia una marcada diferencia en cuanto a mayor velocidad de intubación para el grupo 12-24 meses frente a los grupos: 24-72 meses o mayor de 72 meses (**Fig.56**).

5.3.1.2. Análisis de la supervivencia de la agrupación mayor/menor de 36 meses

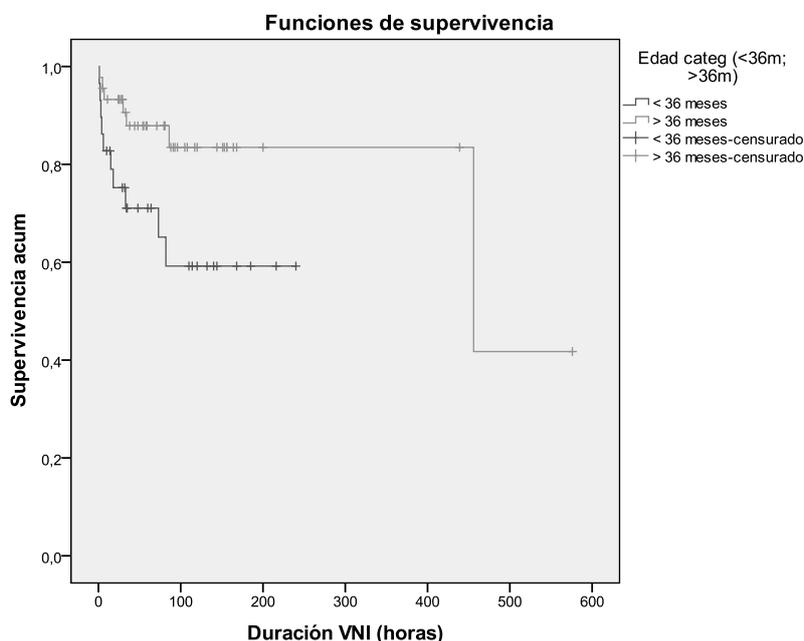


Figura 57. Kaplan-Meier. Análisis de la supervivencia considerado por intervalo de edad (menor de 36 meses, mayor de 36 meses). Log-rank $p < 0,028$.

Los grupos de pacientes menores de 36 meses presentan inicialmente una mayor velocidad de intubación pero antes de las 80 horas se estabilizan ambos (**Fig.57**).

De los 29 episodios (menores de 36 meses) hubo 10 fracasos. Y de los 45 episodios (mayores de 36 meses) fracasaron 7. Así pues, los pacientes más jóvenes no sólo fracasan más sino que fracasan más precozmente.

5.3.2. Estadística analítica de la cohorte general según grupo de edad (mayor/menor de 36 meses)

Se analiza el fracaso según ambos grupos de edad, obteniendo una tasa de éxito menor (65%) para el grupo más joven (menor de 36 meses) y un 84% para el grupo mayor de

36 meses. Pruebas de chi-cuadrado para estudiar correlación entre edad categorizada: Razón de verosimilitudes 3,501. (Test exacto de Fisher $p=0,061$).

5.3.2.1. Análisis multivariable de los factores predictores de fracaso de la ventilación no invasiva en la cohorte general según grupo de edad (mayor/menor de 36 meses)

REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA

En el análisis multivariable mediante regresión logística binaria de la cohorte general categorizándola según grupos de edad (mayor o menor de 36 meses), e incluyendo en el modelo además, valores a las 2 horas de cociente SF, FC y FR. El modelo con una capacidad de predicción (-2LL 48,55), presenta como variable predictora de fracaso la FC y el SF a las 2h. (Prueba de Hosmer y Lemeshow $p=0,001$) (**Tabla 37**).

Tabla. 37. Regresión logística binaria según edad (mayor o menor de 36 meses) .

	B	Sig.	Exp(B)	IC.95% PARA Exp(B)	
				Inferior	Superior
FC2h	,056	,005	1,057	1,017	1,099
SF2h	-,015	,034	,985	,972	,999
Constante	-5,709	,036	,003		

REGRESIÓN DE COX

Se introducen en el modelo: valores a las 2 horas de cociente SF, FC y FR. El modelo con una capacidad de predicción (-2LL 76,50), presenta como variable predictora de fracaso la FC y el SF a las 2h. (Prueba de Hosmer y Lemeshow $p=0,001$) (**Tabla 38**). Valores mayores de SF a las 2h tienen por tanto un efecto protector (Hazard ratio < 1) y valores mayores de FC a las 2h un efecto riesgo (Hazard ratio > 1).

Resultados

Tabla 38. Regresión de Cox según edad (mayor o menor de 36 meses) .

	B	Sig.	Hazard ratio Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
				Inferior	Superior
FC2h	,056	,000	1,058	1,027	1,090
SF2h	-,010	,048	,990	,980	1,000

Cuando se analiza en toda la muestra la edad junto a la FC y cociente SF a las 2h, continúan saliendo como factores predictores de fracaso la FC y el cociente SF a las 2h independientemente de la edad, en ambos modelos multivariados.

5.4. Estadística analítica de la cohorte general según inmunodeprimidos (si/no)

REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA

Se introducen en el modelo: FC, FR, SF a las 2h y categorización según estado inmunodeprimido (si/no). El modelo con una capacidad de predicción (-2LL 48,55), presenta como variables predictoras de fracaso: la elevación de la FC a las 2h y un menor cociente SF a las 2h. Prueba de Hosmer y Lemeshow (p= 0,001).

Tabla 39. Modelo multivariable de la cohorte general para estado inmunodeprimido.

	B	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)		
				Inferior	Superior	
Paso 1 ^a	FC2h	,056	,005	1,057	1,017	1,099
	SF2h	-,015	,034	,985	,972	,999
	Constante	-5,709	,036	,003		

REGRESIÓN DE COX

Se introducen en el modelo: cociente SF y FC a las 2h, estado inmunodeprimido. El modelo presenta una capacidad de predicción (-2LL 76,50).

Resultados

Tabla 40. Regresión de Cox. de la cohorte general para estado inmunodeprimido

	B	Sig.	Hazard ratio Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
				Inferior	Superior
FC2h	,056	,000	1,058	1,027	1,090
SF2h	-,010	,048	,990	,980	1,000

5.5. Estadística analítica de la cohorte general según el tipo de fracaso (precoz o menos de 12h y tardío o más de 12h)

Cuando estudiamos el fracaso precoz o tardío en función del punto de corte de 12h para el grupo fracaso precoz la única variable independiente de fracaso es la FC2h mientras que para el grupo de fracaso tardío lo son ambas FC y SF a las 2h. 9 episodios fueron fracasos precoces y 8 tardíos.

Grupo Fracaso menor de 12h

REGRESIÓN LOGISTICA BINARIA

Al meter en el modelo FC2h, SF2h y edad en meses sale del modelo la FC2h

Tabla 41. Modelo multivariable según tipo de fracaso mediante Regresión Logística Binaria. Log - 2L 30,93 y Prueba de Hosmer y Lemeshow $p=0,008$.

	B	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
FC2h	,057	,010	1,059	1,014	1,106
Constante	-9,916	,002	,000		

REGRESION COX

Tabla 42. Regresión Cox del tipo de fracaso precoz mediante. Log -2L 39,95.

	B	Sig.	Hazard ratio Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
				Inferior	Superior
FC2h	,054	,003	1,056	1,018	1,094

Grupo Fracaso mayor de 12h**REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA**

Al introducir en el modelo FC2h, SF2h y edad en meses salen como variables independientes del modelo la FC2h y el SF2h. Si introducimos la FC y el cociente SF a las 12h junto con la edad en meses mejora la calibración del modelo y sale quedaría como factor predictor únicamente la FC a las 12h.

Tabla 43. Modelo multivariable del tipo de fracaso tardío mediante Regresión Logística Binaria. - 2L 31,039 y Prueba de Hosmer Lemeshow bien calibrada 0,133.

	B	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Paso 1 ^a FC2h	,079	,017	1,082	1,014	1,155
SF2h	-,019	,046	,981	,962	1,000
Constante	-8,428	,047	,000		

Tabla 44. Modelo multivariable del tipo de fracaso tardío mediante Regresión Logística Binaria. - 2L 30,215 y Prueba de Hosmer Lemeshow bien calibrada 0,869.

	B	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Paso 1 ^a FC12h	,056	,016	1,058	1,010	1,107
Constante	-8,662	,003	,000		

REGRESION COX

Tabla 45. Regresión de Cox del tipo de fracaso tardío. Log-2L (34, 36).

	B	Sig.	Hazard ratio Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
				Inferior	Superior
FC2h	,078	,005	1,081	1,024	1,142
SF2h	-,014	,067	,986	,971	1,001

Estudiamos si en aquellos pacientes que recibieron VNI durante al menos 12h y cumplen criterios de SDRA (moderados –graves) pudiera existir una correlación entre el

nivel de IPAP (dato indirecto del Volumen corriente) y el cociente SF12h/SF inicio. Examinando aquellos pacientes no se encontró correlación entre ambas variables, excepto para el valor de IPAP máximo (Pearson $R = -0,831$, $p = 0,021$). A mayor valor de la IPAP máxima disminuyó el cociente SF12/SFinicio.

5.6. FACTORES PREDICTORES PARA EL FRACASO DE LA VNI

Los parámetros clínicos de monitorización previos al inicio de la técnica, gasometrías, edad, sexo, enfermedad de base o “score” pronóstico PRISMII, no lograron mostrar diferencias estadísticamente significativas, entre el grupo de éxito y fracaso. A pesar de no poder identificar a los pacientes con riesgo de fracaso antes de iniciar la técnica, se observaron unos peores valores medios (mayor FR y FC, mayores necesidades de oxígeno y peor SpO₂) en el grupo de fracaso así como un valor discretamente mayor de PRISM sin obtener ninguna diferencia para los valores gasométricos (**Tabla 10**). Los parámetros con diferencias significativas entre pacientes con y sin éxito se presentan en la **Tabla 15**. La evolución del cociente SF y la FC en el análisis univariante (**Figs. 25 y 26**) en los pacientes con y sin éxito presenta diferencias significativas al inicio, 2h, 8h, 12h para el cociente SF y a las 2 y 12h para la FC (**Tabla 15**). Los pacientes que fracasan y por tanto precisan de intubación están de media; más días tanto en UCIP como hospitalizados, precisan mayores necesidades de oxigenoterapia (al inicio, 2, 8, 12h y valores máximos), con saturaciones de media al inicio y a las 2 horas por debajo del 95,5 %.

Estudiando aquellos pacientes que recibieron volúmenes corriente más bajos podía ser un factor protector en aquellos pacientes de riesgo, e hipoxémicos donde reciben VNI durante más de 24h. De la misma forma y dado que dichos volúmenes si son elevados, se han demostrado como perjudiciales en aquellos pacientes con SDRA.

6. DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

6.1. DISCUSIÓN DE LA METODOLOGÍA

Hasta la fecha, son escasas las publicaciones acerca de la utilidad y evolución del cociente SF en pacientes no intubados con FRA hipoxémico por neumonía, en los cuales se plantea de inicio el uso de la VNI (57).

Dado que en el paciente pediátrico se está utilizando cada vez más frecuentemente la VNI en el FRA hipoxémico, y que el cociente SF recién incorporado se ha propuesto como marcador en el deterioro de la oxigenación en el paciente intubado; este trabajo estudia la utilidad del cociente SF, aún infrautilizado en la práctica clínica, en este grupo de pacientes con FRA hipoxémico debido a neumonía.

Existe poca bibliografía sobre dicho cociente en Pediatría y puesto que cada vez se proponen nuevos factores predictores de éxito y fracaso en la VNI, en este tipo de pacientes, se considera interesante aportar más información con el cociente SF como factor predictor de fracaso. El principal objetivo de la VNI en el FRA hipoxémico es evitar la intubación y los riesgos que ello conlleva. En nuestro estudio, se cumplió dicho objetivo en un 75,7%.

Tras describir algunos estudios pediátricos propuestos en la literatura en relación al uso de la VNI en el FRA hipoxémico, se incide en las determinaciones no invasivas que evalúan la oxigenación. Por ejemplo, la SpO₂ ha demostrado mayor precisión para valorar el shunt intrapulmonar que el cociente PF (152). Debido a que la SpO₂ es un sustituto aceptado para la paO₂, el cociente SF se ha propuesto de mayor importancia que el cociente PF para resultados clínicos importantes como mortalidad, duración de la VMC y días sin ventilador. De hecho, ya hay trabajos que proponen al cociente SF como la forma de caracterizar el deterioro en la oxigenación, más que una alternativa por no disponer del índice PF (48). Hay varias escalas clínicas disponibles en UCIP orientadas hacia la patología aguda respiratoria del niño crítico, que valoran diferentes parámetros entre los que se incluyen: criterios clínicos, radiológicos y otras variables

Discusión

medibles (gasometrías, ej.). En el caso del FRA hipoxémico que tratamos con VNI desde el inicio, es frecuente que surjan dudas sobre la actitud a tomar a lo largo de la evolución (intubación, intensificación de la VNI, etc). Las siguientes variables (FC, FR, FiO_2 , SpO_2 , gasometría, etc) junto con la clínica (trabajo respiratorio) nos sirven de ayuda tanto en la valoración inicial como en el seguimiento posterior del paciente. El cociente SF es otra variable que únicamente divide dos de las anteriores variables, y que gracias a los estudios realizados hasta el momento, es capaz de correlacionarse de manera adecuada con el conocido cociente PF, el cual contiene en el numerador una de las variables (paO_2) que no siempre disponemos y que mide de forma más objetiva la oxigenación. En el presente trabajo, hemos comprobado que la monitorización del cociente SF a lo largo del tratamiento con VNI, en determinados pacientes, puede ponernos sobre aviso de la gravedad del paciente y apoyarnos en la decisión de intubar, o bien intensificar las medidas de tratamiento iniciales, como la VNI. El cociente SF es por tanto, una relación sencilla de calcular, de fácil manejo, objetiva entre diferentes observadores, estática y precoz, que se podría incluir desde el inicio en la valoración de pacientes ingresados en UCIP con FRA hipoxémico debido a neumonía a los que se les aplica VNI.

También se ha de tener en cuenta que el uso de la VNI de forma precoz se ha comprobado de mayor utilidad que retrasando el inicio de la misma (153). Por ello, en aquellos niños que cumplan los criterios de inclusión y presenten un FRA hipoxémico en Unidades entrenadas y experimentadas en el uso de la VNI creemos que puede ser relevante el inicio precoz de la misma. Pese a que evitemos la intubación, con todos los beneficios que conlleva para el paciente, no debemos olvidar que el éxito de una VNI bien aplicada pasa por una excelente y mayor dedicación de la enfermería, pendiente de cualquier imprevisto.

Queremos destacar que hay muchas variables clínicas que influyen a la hora de decidir el tipo de ventilación a escoger en cada paciente (edad, peso, escalas clínicas de gravedad, evolución de la FC y FR, patología de base, etc) tanto o más importantes como los parámetros mencionados (SpO_2 y FiO_2). Por otra parte, son datos algo más objetivos con los que monitorizar a nuestros pacientes. Aunque hemos de tener en

cuenta que siempre hay unos criterios subjetivos por parte del personal médico para decidir cuándo está clínicamente indicado iniciar la VNI y/o la intubación, y la necesidad de no dilatar o diferir la inminente intubación, lo cual ensombrecería el pronóstico vital.

6.2. DISCUSIÓN DEL ESTUDIO DE LA COHORTE GENERAL

6.2.1. Estadística descriptiva de la cohorte general

A lo largo del trabajo, se han analizado una serie de pacientes pediátricos agudos con FRA hipoxémico codificados al alta como episodios de neumonía y tratados con VNI en una UCIP. Son pocas las series que se dedican al análisis de una patología concreta en VNI a lo largo de la bibliografía. Ya se ha descrito que los pacientes con FRA hipoxémico no pueden ser considerados como un grupo homogéneo (154), siendo lo principal diferenciar cuál es la causa del fracaso, en este caso la neumonía.

Para realizar la discusión de este apartado seguiremos el orden utilizado en el análisis de los datos en el estudio descriptivo.

Se han analizado sólo los datos desde el año 2005, para evitar los sesgos por recogida retrospectiva de datos entre los años 1998-2004 y por la influencia en los resultados de una menor disponibilidad del material adecuado para realizar la técnica durante ese período.

Tasa de éxito

Estudios previos muestran tasas de éxito para la VNI en la población pediátrica de entre un 57-92%, influenciado por la edad y el diagnóstico. La tasa de éxito de la VNI en el FRA hipoxémico, en nuestro estudio de 74 episodios es elevada, si la comparamos con similares estudios (143) que hablan de un 59% de fracaso de la VNI en aquellos niños con neumonía, incluyéndola incluso como factor de riesgo para la VNI. Essouri (36) en una muestra con 112 pacientes (23 con diagnóstico de neumonía) presenta una tasa de

fracaso de tan sólo un 13% para aquellos con NAQ y sin embargo de un 78% para los que cumplen criterios SDRA. Otros autores que se suman a los efectos beneficiosos de la VNI para el FRA hipoxémico son Fortenberry *et al.* (99) y Padman (100) en estudios con menor muestra (28 y 34 pacientes respectivamente).

La tasa de éxito puede estar influenciada además de por el material utilizado y su nivel de formación. por el interés y la motivación del personal de UCIP. Ya hay estudios que relacionan la eficacia del éxito de la VNI con la dedicación y motivación del equipo profesional (155, 156).

Complicaciones y contraindicaciones

La tasa de complicaciones en nuestra cohorte a estudio es baja (6,7%). Por una parte los cuidados de enfermería cada vez son más exquisitos y se previenen mejor los eritemas y escaras y por otra parte creemos que dicha tasa pueda estar influenciada debido al escaso registro que se realiza en ocasiones de complicaciones menores como: eritema, conjuntivitis, etc. Sin embargo, no se detectaron contraindicaciones para el uso de la técnica (VNI). En estudios similares como Essouri *et al.* (36) no se cita la tasa de complicaciones menores. Otros trabajos citan tasas mayores (30%) para el eritema del puente nasal y un 6% para la conjuntivitis (105).

6.2.1.1 Características de los pacientes

Edad

Hay que tener en cuenta que la mediana de edad es más elevada (3,34 años, 40 meses; percentil 75 en los 6,9 años) que en otros estudios (22,1 meses) (102, 106) que incluyen también pacientes con FRA hipoxémico. Los procesos de infección respiratoria (neumonía) son más frecuentes en niños más mayores y con patologías de base, siendo en estas edades las tasas de éxito por lo general más altas. Uno de los factores que podría tener cierta influencia en dicha tasa de éxito, podría estar relacionado con que los niños más mayores tienen menos posibilidades de tener problemas con el *trigger*

inspiratorio. Además, las interfases son más adecuadas, existiendo menos fugas que en los lactantes pequeños.

Sexo

La mitad de los pacientes son hombres, posiblemente por azar no se confirma la mayor prevalencia del sexo masculino en la patología infecciosa respiratoria en la infancia.

Enfermedad de base

En nuestra muestra tan heterogénea, más de la mitad poseen alguna enfermedad de base (51,4%): siendo la parálisis infantil la más frecuente (9 casos + 1 encefalopatía), junto a otras como el cáncer, Síndrome de Down, cardiópatas y pacientes neuromusculares no se hallaron diferencias entre el grupo de éxito y de fracaso. Hay estudios que describen la importancia del cambio de interfases en este tipo de pacientes con retraso psicomotor y el beneficio de la sedación (103). En nuestro estudio no se cambió la interfase en ninguno de los 9 pacientes con PCI y llevaron sedación el 78%. Llama la atención la alta prevalencia de patología previa, de forma similar a otros estudios como el de Dohna-Scwake *et al.* (93) donde todos tenían alguna enfermedad de base, destacando un gran número de pacientes con enfermedades neuromusculares (15), oncológicos (17), fibrosis quística (8) y neurodegenerativos (15) y sólo 1 paciente con parálisis cerebral. O bien otros como el de Mayordomo-Colunga (106), donde destaca una alta prevalencia de pacientes con enfermedades neuromusculares. Debido a su falta de fuerza muscular, estos pacientes suelen alcanzar una buena sincronía paciente-ventilador, con mejores resultados (117).

Las inmunodeficiencias fueron consideradas como enfermedad subyacente, y nuestros resultados son acordes con lo descrito en la literatura (cuatro de los seis episodios con VNI finalizaron con éxito) (157).

Pronóstico (PRISM II)

De la misma manera que algunos autores han encontrado una buena correlación del “score” respiratorio SOFA calculado mediante el cociente SF en lugar del PF (158), otros describen el posible interés que podría tener el cociente SF cuando carecemos de la paO_2 para calcular el SF en “scores” de mortalidad estandarizados de uso común en UCIP (PRISM, PIM2, PELOD) ofreciendo de esta forma más datos sobre el seguimiento del paciente (48). En la **tabla 4** describimos varios estudios en los que “scores” como el PELOD, PRISM, PRISM2 se han definido como predictores de éxito o fracaso de la VNI. Aunque una puntuación mayor en el “score” de PRISM II puede ser un factor predictor de fracaso de VNI como describieron Lum *et al.* (107), en nuestro estudio no pudieron hallarse diferencias en el análisis univariante (PRISM II fue mayor en el grupo de fracaso de la VNI), siendo sólo en el análisis multivariante la FC y el SF a las 2h las variables más sensibles para definir fracaso de VNI. En otros estudios (143) donde se estudió el cociente SF se analizó el PIM con similares resultados. Se recogió de forma retrospectiva el PRISMII sin llevar a cabo un análisis a través del SF para calcular el PRISM. La mayoría se intubaron antes de las 24h por lo que no es correcto calcular el PRISMII, cuando ya han pasado 24h.

En relación a la mortalidad, recientemente se ha demostrado que ambos cocientes (PF y SF) son marcadores de gravedad en el niño crítico. En aquellos pacientes sin canalización arterial, algo frecuente en pediatría, el índice SF puede utilizarse tanto para valorar la oxigenación, como indicador de gravedad en el niño crítico (59).

6.2.1.2. Análisis del fracaso de la ventilación no invasiva. Causas y tipo de fracaso

La tasa de fracaso de la VNI en nuestro estudio fue del 23%, similar en comparación con el único trabajo con aleatorización y controlado que presenta una tasa de fracaso del 28% (92) y con otro reciente y de igual número de pacientes y fracasos (74 pacientes y 17 fracasos) (93) 23%, pero con una tasa de fracasos tardíos (establecida si el fracaso era de más de 2h) del 29%. La diferencia con dicho estudio es la heterogeneidad de la

población a estudio con casi la mitad de fracasos postextubación y la otra mitad, fracasos agudos.

Al diferenciar en fracasos precoces (menos de 12h) o tardíos (más de 12h) en nuestra cohorte general ambas variables FC y SF a las 2h son variables independientes de fracaso en el fracaso tardío, así como la FC a las 12h, mientras que sólo la FC 2h para el fracaso precoz. De forma similar Mayordomo lo estudió recientemente en una muestra más amplia para tres grupos de fracaso (57), precoz (menos de 6h), intermedio (6-24h) y tardío (más de 24h). La mayor tasa de fracaso (50%) se debió a SDRA y un 17,2% a neumonía.

Como conclusión Lobete refiere que en niños con VNI y FRA hipoxémico el SF puede ser un marcador clínico útil de riesgo para detectar SDRA grave y necesidad de intubación (56). En cambio, en nuestro estudio con seis SDRA graves detectados mediante el SF sólo la mitad de ellos acabaron intubados. Si estudiamos la clasificación SDRA a través de los puntos de corte que propone Lobete (<146 grave, 146-236 moderado, 236-296 leve, >296 NO SDRA) siguen saliendo 6 casos graves, pero aumentan la proporción de casos moderados (14 a 22) a expensas de los leves (11 a 5) y de los 43 pacientes NO SDRA en nuestra muestra salen 41 NO SDRA según la clasificación de Lobete. Como se discute en dicho trabajo, no puede generalizarse sus resultados a todos los pacientes, ya que hay niños incluidos con vía arterial y principalmente hipoxémicos (inestabilidad hemodinámica, postoperatorios, etc) además de haberse medido con otro modelo de pulsioxímetro.

6.2.1.3. Material utilizado

Interfases

Como queda demostrado en la Literatura y en base al protocolo seguido en el FRA hipoxémico la interfase más adecuada es la buconasal, usada en el 93% de los episodios, bien directamente como buconasal o nasal como buconasal en función de la edad.

Respiradores

El 93% de nuestros pacientes han sido ventilados con dos modelos de ventilador, el respirador específico de VNI BiPAP Vision® (79%) y el respirador específico de VNI Carina®. No se han hallado diferencias de eficacia entre ambos (78,6 frente al 70%).

Un dato interesante es que el peso medio para aquellos pacientes en que fue usado (no aprobados según ficha técnica del BiPAP Vision® para menores de 30Kg) fue de 17,4 Kg (4-65Kg), mediana de 13kg, algo común en la práctica habitual de la VNI en las diferentes Unidades.

En el estudio publicado por Yáñez (92) ya se plantea una estrategia totalmente paralela a la desarrollada en nuestro centro, respiradores específicos de VNI (BiPAP ST® o Vision® para >10kg) y respiradores convencionales para niños menores. En el año 2009, Mayordomo-Colunga (106) publicaba la que es actualmente la tercera serie más larga en VNI, realizada casi exclusivamente con el respirador BiPAP Vision®. Al igual que en la serie de Yáñez y en la nuestra se demuestra la eficacia y seguridad de los respiradores de VNI, no aprobados para menores de 20 kilogramos (según respirador, por su medición inadecuada del volumen corriente) en niños con un peso medio entre 9 y 13 kilogramos respectivamente.

Modalidades

A pesar de que la estrategia del FRA hipoxémico del protocolo apunta a usar CPAP como prueba durante el momento inicial sólo 4 pacientes lo reciben de inicio, posiblemente debido a la mayor gravedad e hipoxemia de estos pacientes al ingreso en UCIP que hace que según nuestra experiencia, decidamos inicialmente optar por BLPAP, al igual que otros centros (159). Pudiendo por otra parte, una vez que mejoraba el paciente (rama éxito de VNI) pasar a CPAP posteriormente (18%).

Las modalidades BLPAP son difíciles de comparar entre sí, porque presentan muchas diferencias tecnológicas y algunas de ellas se realizan en diferentes respiradores. De

todas formas, sólo dos pacientes precisaron de la modalidad A/C y seis de PS. Se debe tener en cuenta también, la influencia de la edad a la hora de seleccionar los diferentes respiradores.

Sedación

Aunque muchos de nuestros pacientes presentaron enfermedades de base (enfermedades neuromusculares, parálisis cerebral, etc) donde la lucha del paciente no suele ser tan intensa y se adaptan por lo general mejor a la VNI, en algunos casos, no se logró una adecuada sincronía paciente-respirador (agitación, incoordinación, etc) precisando fármacos sedantes muchos pacientes. En el presente estudio, la gran mayoría de los episodios recibieron sedación (44 pacientes; 67%). El porcentaje de uso en la bibliografía es variable; desde aproximadamente un 50-100% (98) (107). Por otra parte, su uso no se asocia a un mayor riesgo de fracaso de la técnica ni a complicaciones (105).

La elección como fármaco sedante del propofol hasta en un 81% de los episodios, o bien de otros fármacos menos usados en la bibliografía como levomepromazina, es debida a la amplia experiencia con dichos fármacos en el Centro. Esto sólo demuestra la diversidad de protocolos de sedación en las diferentes Unidades (36), muchas veces influenciada por la relación coste-beneficio. Aunque, por el momento el fármaco más usado en la literatura sea el midazolam, no se ha demostrado la superioridad de un fármaco respecto a otro en VNI. A pesar de la controversia con el uso del propofol en niños por debajo de los 6 meses es un fármaco usado y con amplia experiencia en la práctica clínica (146). En la Tesis del Doctor Pons (58) la tasa de sedación en el grupo BLPAP inicial (47%) en comparación con BLPAP de rescate y excluyendo aquellos caos con CPAP recibe menos sedación de forma significativa. En nuestro estudio, a pesar de la edad, la tasa de sedación es más elevada, probablemente debido a la patología de base o la gravedad inicial de la hipoxemia.

6.2.1.4. Pruebas complementarias

Microbiología

Mediante los distintos medios de detección de gérmenes podemos concluir que las técnicas de PCR son las más usadas siendo positivas para VRS y para *Streptococcus pneumoniae* con mayor frecuencia (37% y 21% respectivamente), destacando otras como Gripe A (15%). Sin embargo medios clásicos para detección bacteriana como el hemocultivo fue positivo en sólo un 9% (incluyendo dos posibles casos debidos a contaminación), algo que concuerda con lo descrito en la literatura para las neumonías, donde la tasa de resultados positivos oscila entre el 10-30%, siendo sin embargo, altamente específicos. Otros medios, como el aspirado bronquial, sólo posible en los casos de fracaso (intubación) en el presente trabajo detectó agentes bacterianos. Otros estudios que incluyen más bronquiolitis que neumonías, como el de Abadesso (143) detectan el VRS hasta en un 56.3% de los episodios. La determinación de antígeno o PCR para neumococo en líquido pleural, técnica de gran ayuda, que puede llegar a persistir positiva pese a la administración previa de antibióticos (160) fue positiva en el 8% de los pacientes. En el estudio de Yañez (92) la neumonía viral fue el principal diagnóstico, destacando sólo 3 casos de neumonía bacteriana.

Analizando aquellos casos del estudio donde constaba estudio microbiológico, parámetros analíticos y en base a la edad doce pacientes pudieron tratarse de neumonías virales (VRS mas coinfección o VRS aislado y otros virus detectados mediante PCR en multiplex), 4 casos de neumonía atípica, 5 de gripe A y otros 5 de bronquiolitis.

Gasometrías

El control gasométrico en los pacientes hipoxémicos con VNI no sólo se ha descrito en la literatura sino que se recomienda en determinados pacientes en los protocolos nacionales del “Grupo de Trabajo Respiratorio de la SECIP”. Un estudio reciente, con el mismo número de pacientes, que demuestra también la efectividad de la VNI en el FRA en lactantes y niños, afirma como factor predictor de pronóstico de fracaso de la

VNI, el control gasométrico a través de un pH bajo (7,25) en las 2 primeras horas de tratamiento (93).

Si lo comparamos con otros estudios, la mayoría describen extracciones en aquellos casos que fue posible, previo al uso de VNI y en las 2h de su inicio, como en el trabajo de Essouri y Fortenberry (36, 99) no encontramos diferencias en cuanto a complicaciones como la hipercapnia o a tasas de éxito. Aunque admitimos las limitaciones de esta afirmación debido al escaso tamaño muestral, en comparación con por ejemplo el trabajo del Dr. Pons (491 casos) (58) <http://hdl.handle.net/10803/126115>. Sin embargo, la práctica habitual es ser cada vez menos invasivos y no realizar por sistema a determinadas horas controles gasométricos. En la muestra de pacientes hipoxémicos a estudio, un 78% disponen de gasometría previo al inicio de la VNI, presentando hipercapnia un 20% de ellos siendo la mayoría leves ($pCO_2 = 45-50$). Dichos controles gasométricos se realizaron a lo largo de la evolución sólo si el médico de guardia lo creía conveniente y en función de la gravedad de la hipoxemia. Es por ello que otros factores predictores como el SF, podrían servir como herramienta para evitar la realización de gasometrías arteriales, tan cruentas en esta edad.

Radiología

El empeoramiento radiológico a las 24h no pudo correlacionarse de forma significativa con el fracaso, a diferencia de otros estudios (105).

Se han realizado estudios en adultos que muestran que del 30% de los pacientes que presentan inicialmente valores medios entre LPA y SDRA “mild ALI” (PF 200-300), al menos dos tercios evolucionan hacia SDRA en los 3 días siguientes (24, 25). En nuestro estudio donde clasificamos a las 2h de SDRA un total de 11 pacientes (15%) fueron SDRA leves y de los 7 en que se hizo segundo control radiológico sólo un tercio, dos pacientes (28%) cambiaron de clasificación

Entre los pacientes considerados como SDRA a las 2h, hemos de tener en cuenta, que hay una población mixta de pacientes que puedan variar de clasificación, como aquellos

gravemente hipoxémicos con afectación unilateral en la radiografía de tórax al inicio que puedan evolucionar a SDRA. Es por ello que la reclasificación a las 24h nos puede orientar en función del SF y la radiología para confirmar aquellos gravemente hipoxémicos.

Scores (NLIS)

En relación al “NLIS score” hubo diferencias en el análisis univariante entre ambos grupos (SDRA y NO SDRA) sin encontrarlas en cuanto al análisis de la supervivencia entre ambos grupos (éxito y fracaso).

No somos capaces de encontrar diferencias estadísticamente significativas al estudiarlo en la cohorte general al comparar diferencias entre éxito y fracaso mediante la prueba de Chi-cuadrado con el punto de corte de dicho “score” en 5 puntos, ni mediante la prueba no paramétrica (U Mann Whitney $p= 0,637$). En cambio, se encuentran diferencias estadísticamente significativas, entre ambos grupos (SDRA/NO SDRA) siendo 2 puntos mayor dicho “score” para el grupo SDRA (U Mann Whitney $p= 0,006$). Sin embargo, el cociente SF podría servir de utilidad como una variable más, que añade información al score NLIS (en caso de faltar el cociente PF). Se debe tener en cuenta que se carece del dato de la “compliance”, por lo que se dividió la suma entre las 3 variables disponibles.

6.2.1.5. Complicaciones y contraindicaciones sobrevenidas

Se detectaron complicaciones menores en 5 pacientes por escaras, hipercapnia y eritema. Sólo en uno de los pacientes con hipercapnia fracasó la VNI, y no debido a dicha complicación. No se detectaron contraindicaciones para el uso de la técnica a pesar de haber clasificado a posteriori mediante el SF a 6 pacientes con SDRA grave (3 de ellos fracasaron). Antonelli *et al.* (50) en un estudio afirmaron que hasta un 54% de los pacientes con SDRA tratados con VNI evitaban ser intubados, en nuestro caso esta cifra asciende el 65%, aunque hemos de tener en cuenta que es en base al SF el criterio de SDRA y según la nueva definición.

Discusión

En la mayoría de estudios se relatan complicaciones menores como lesiones por presión, conjuntivitis irritativa, etc. Es cierto que en ocasiones no se recogen de forma exhaustiva las complicaciones menores y podría ser un dato infra estimado en nuestra muestra.

Una complicación de la VNI más frecuente, que sin embargo, no se catalogó en la recogida de datos como complicación fue la presencia de asincronía (98).

6.2.1.6. Mortalidad atribuible a la ventilación no invasiva

En ninguno de los casos la mortalidad fue atribuible al uso de la VNI o a alguna de sus complicaciones. Los cuatro casos fallecidos en relación al ingreso en UCIP o días después fueron: dos pacientes con encefalopatía, uno con fibrosis quística y un paciente sin enfermedad de base.

6.2.1.7. Estancia en UCIP y Hospitalaria. Duración de la ventilación no invasiva

Estancia en UCIP y Hospitalaria

Son varios los factores que pueden influir en relación a la estancia en UCIP: patología de base de la muestra a estudio (36) y a otros factores internos en relación al manejo de la VNI de la Unidad, etc. Al analizar la cohorte general se observa una diferencia significativa (test Log-rank $p = 0,001$; $p = 0,0036$) en la duración de la estancia en UCIP y hospitalaria respectivamente entre el grupo éxito y fracaso, tal como hemos visto en las diferentes publicaciones pediátricas. Son escasos los trabajos que estudian la estancia hospitalaria (92).

Duración de la VNI

En el presente estudio la duración media de la VNI es de 67 h, algo mayores de la que describen otros trabajos, en torno a 48 h. Quizás puede ser porque muchos de ellos son pacientes crónicos como propone Lum (107).

En el grupo fracaso, el promedio de uso de la VNI se sitúa a las 15h, muy similar a otros trabajos (92, 93) (16,8 h y 17h) respectivamente. Sin existir muchas diferencias al clasificarlos según SDRA, un factor que explicaría la ausencia de mortalidad en Pediatría atribuible a la VNI por retraso en la intubación de los pacientes.

Al analizar la cohorte general según la clasificación SDRA no se observa una diferencia significativa (test Log-rank $p = 0,152$) en la duración de la ventilación no invasiva. Los pacientes con diagnóstico de SDRA precisan una mayor duración de la VNI, especialmente aquellos que no terminan fracasando, en comparación con el grupo NO SDRA.

6.2.2. Estadística analítica de la cohorte general

6.2.2.1. Análisis multivariable de los factores predictores de fracaso de la ventilación no invasiva

Al estudiar la cohorte general mediante dos métodos de análisis multivariable la FC y el cociente SF a las 2h son los únicos factores predictores de fracaso estadísticamente significativos, descartando otros como la edad y el estado inmunocomprometido, la FR o parámetros administrados en el respirador (FiO_2 , IPAP, EPAP).

La efectividad en la cohorte a estudio (77%) es similar y comparable con otros trabajos donde se estudiaron pacientes con FRA hipoxémico (neumonía) y se descartaron pacientes extubados: Abadesso 77,5% (143), Nunes 76% (98), Yañez 72% (92) y Muñoz-Bonet 81% (105). También, los factores hallados de fracaso son similares a lo descrito en la bibliografía, Yañez *et al.* describieron diferencias para la FC a la hora y a

Discusión

las 6 horas (92), Muñoz-Bonet (105), encuentra diferencias en la FC únicamente en el estudio univariante; destacando en el multivariable un factor pronóstico de fracaso no descrito previamente, presiones mayores en la vía aérea.

Destacamos que tanto la FC como el SF a las 2h son fáciles de medir y accesibles en la práctica clínica. En el estudio de Abadesso (143) donde estudian 44 pacientes con neumonía y 102 pacientes con bronquiolitis encuentran la apnea y la neumonía como factores independientes de fracaso de la VNI en el análisis mediante regresión logística, algo menos útil desde el punto de vista clínico que los datos de monitorización que describimos en el presente estudio.

Aparte del conocido factor predictor de pronóstico (cociente PF) que propuso a la hora y dos horas Antonelli (50) en los últimos años se propone medir la hipoxemia con el cociente SF debido a la gran ventaja de la no invasividad. En el presente estudio, su medida junto con la FC a las 2h, fueron ambos factores predictores para la VNI, algo similar a lo descrito para el SF en la primera hora por Mayordomo en un estudio multicéntrico (57) o a las 6h cuando selecciona la muestra en fracaso intermedio (6-24h). La edad o la escala pronóstica de mortalidad PRISM III no fueron factores independientes de fracaso como ocurre en dicho estudio multicéntrico para la muestra general. El cociente SF a las 2h en una muestra menor de pacientes (34 pacientes) fue el único factor predictor de pronóstico en el reciente estudio de Pons *et al.* (161).

En nuestra población, sólo estudiamos el fallo respiratorio hipoxémico, descrito por sí sólo como factor predictor de fracaso; Joshi (144), Mayordomo (106) en un estudio con 38/116 episodios hipoxémicos (81,6% neumonía), Abadesso (143) y nos centramos en las variables clínicas que contienen más información: SF y FC. Es por ello que intentamos dividir la muestra según una clasificación de SDRA a través del SF para obtener más información.

Ni la enfermedad de base, ni la escala PRISM II consiguieron definirse como factores predictores independientes de fracaso a diferencia de otros estudios: elevado PRISM en bronquiolitis 2006 para Champion (162) y Larrar (163), Lum (107) en FRA en pacientes

con VNI electiva, y Mayordomo (106, 57). Probablemente, esto se ha visto influido en relación a que el PRISM II fue recogido sólo a las 24h, momento en que hemos perdido a varios pacientes o porque la enfermedad de base es frecuente en nuestro estudio donde la neumonía es una potencial infección en aquellos pacientes con patología de base.

6.2.2.2. Análisis de supervivencia en la cohorte general

A pesar de que una gran proporción de los pacientes del estudio padecen alguna enfermedad de base, no encontramos diferencias como se han descrito en otros estudios (106).

No podemos afirmar que los pacientes más hipercápnicos previo al inicio de la VNI fracasen más que los no hipercápnicos (77). Esto puede estar en relación a que la gran mayoría son pacientes no hipercápnicos.

El SF a través del “score NLIS” (mayor o menor de 5 puntos) no predice fracaso. Es probable que el dato que falta de la distensibilidad discrimine mejor esta nueva clasificación de Murray y a la escasez de muestras para encontrar diferencias influya, o que sencillamente el grado de hipoxemia sea el factor de mayor peso y otras variables no añaden más información.

Son varios estudios los que han analizado como factor predictor de fracaso el empeoramiento radiológico a las 24h (79, 105), en el análisis de supervivencia del estudio sí que se hallaron diferencias entre ambos grupos separados por empeoramiento radiológico. Aunque, no consiguió definirse como un factor independiente de fracaso frente a otras variables porque probablemente falte muestra y sólo un 74% de los episodios tenían un segundo control radiológico entre las 24 y 72 horas.

6.3. DISCUSIÓN DEL ANÁLISIS SEGÚN CLASIFICACIÓN: (SDRA GRAVE-MODERADO VS NO SDRA O SDRA LEVE)

6.3.1. Estadística descriptiva de la cohorte general según la clasificación SDRA

6.3.1.1. Características previas de los pacientes según clasificación SDRA

No se hallaron diferencias de sexo ni edad entre ambos grupos. El “score” pronóstico PRISM fue discretamente mayor (5 puntos frente a 3) en el grupo SDRA pero sin diferencias significativas. De forma similar no se encontraron diferencias para el sexo, enfermedad de base, tipo de FRA en el estudio de Muñoz-Bonet (105) (10 pacientes de SDRA y 2 de LPA de 208 episodios), siendo el PELOD prácticamente significativo ($p=0,051$) y mayor en el grupo de fracaso, así como la mayor tasa de fracaso para el grupo SDRA en comparación con el no SDRA. En nuestro estudio ninguna variable clínica ni gasométrica previo a iniciar la VNI, mostró diferencias estadísticamente significativas.

6.3.1.2. Análisis según los parámetros ventilatorios administrados

En el trabajo de Muñoz-Bonet *et al.* (105), la $FiO_2 >0,57$ cmH_2O durante el período de máxima asistencia predijo el fracaso en torno al 80% de los pacientes en el análisis multivariante. Necesidades mayores del 60% en las primeras 24h (144) o del 80% en la primera hora (103) se describieron en otros estudios (univariante). Al igual que elevadas necesidades de oxígeno (107).

En nuestro trabajo, en el análisis univariante y separando la muestra según la clasificación SDRA, la diferencia de FiO_2 entre ambos grupos (éxito y fracaso) al inicio, mostró diferencias significativas para el grupo SDRA. Se apreciaron diferencias estadísticamente significativas a las 2h en ambos grupos al comparar la EPAP.

En un estudio en pacientes adultos oncológicos (51) donde recogen el SF y lo estudian aplicado como un cociente entre $SF_{24h}/SF_{inicial}$ así como $SF/EPAP$ observan que

aquellos pacientes que recibieron volúmenes corriente más bajos podía ser un factor protector en aquellos pacientes de riesgo, e hipoxémicos donde reciben VNI durante más de 24h. De la misma forma y dado que dichos volúmenes si son elevados, se han demostrado como perjudiciales en aquellos pacientes con SDRA, estudiamos si en aquellos pacientes SDRA (moderados –graves) pudiera existir una correlación entre el nivel de IPAP (dado que no disponemos del dato numérico del VT/Kg como en el estudio de Carol Spada *et al.* con el cociente SF12h/SF inicio. A mayor valor de la IPAP máxima y por tanto volúmenes corriente esperables mayores disminuye el valor del cociente SF12/SFinicio, dato que habla de una situación donde a mayor asistencia (mayor IPAP) se obtiene posteriormente un peor estado de oxigenación.

6.3.1.3. Análisis de la evolución de los parámetros clínicos

Como hemos descrito en la **tabla 4** son muchos los parámetros clínicos que han demostrado ser factores predictores de fracaso o éxito a lo largo de los últimos años, siendo la FC y la FR los clásicos a la hora y 6h, a los que se están uniendo otros como el SF, la tensión arterial o bien antecedentes (apneas, enfermedad de base, tipo de fracaso, “score” pronóstico) y parámetros aportados (FiO₂, parámetros del respirador, etc) (57, 92, 104, 106, 107, 161).

Cuando dividimos la muestra según clasificación SDRA encontramos algunas diferencias en el análisis univariante. La evolución de la FC a las 2h mostró diferencias estadísticamente significativas para ambos grupos SDRA (si/no).

El grupo NO SDRA presenta una diferencia algo mayor e incluso una diferencia a las 12h, donde se objetiva un descenso progresivo de la FC más marcado en el grupo de éxito. Para el grupo SDRA hubo diferencias significativas al inicio para el cociente SF, no encontrándose en el grupo NO SDRA. Se evidenció un ascenso de FR en el grupo fracaso a las 8h en el grupo NO SDRA y a las 12h en el grupo SDRA.

En la muestra general y en el estudio multivariable FC y SF a las 2h son las 2 variables predictoras independientes de fracaso.

6.3.1.4. Análisis de la duración de la ventilación no invasiva

La duración de la VNI que suele situarse en torno a las 48h en la mayoría de los trabajos, en nuestro trabajo es cercano al tercer día., probablemente por la gran tasa de pacientes crónicos o con enfermedad de base, situación similar a la que describe Lum (107). Para el grupo fracaso, la mediana de duración de VNI es de unas 15horas, dato que indica la falta de mortalidad asociada al uso de la VNI debido a que el fracaso no suele ser tardío.

6.3.1.5. Análisis de la estancia en UCIP

Existe una variación en el número de horas de uso diario de VNI, dependiendo de la gravedad, evolución del FRA y del tiempo de aplicación (109). Antonelli *et al.* demostraron también que los pacientes que se beneficiaron de la VNI tuvieron significativamente menos complicaciones (especialmente de carácter infeccioso), y menos días de estancia en UCI, respecto a los que fueron intubados y/o conectados a VMC desde el primer momento (50). La estancia en la UCIP y la estancia hospitalaria (mediana en días) en nuestro estudio mostraron diferencias significativas entre los pacientes según el éxito de la técnica en pacientes clasificados como SDRA. Sólo el 32% (10/31) de los niños con SDRA (clasificado según la definición de Berlín mediante el SF, e incluyendo el SDRA leve) fueron intubados en nuestro estudio.

Al diferenciar según grupo SDRA (si/no) se hallan sólo diferencias significativas de la estancia entre grupo de éxito y fracaso en el grupo SDRA con test de Log-rank $p=0,001$.

6.3.1.6. Análisis de la estancia Hospitalaria

Sólo hemos encontrado información en un trabajo (92) que nos ofrece información de la estancia promedio de la población sin citar las diferencias entre el grupo éxito y fracaso.

Al igual que en la estancia en UCIP sólo hallamos diferencias en el grupo SDRA, seguramente atribuibles a las diferencias observadas durante la estancia en UCIP.

6.3.2. Estadística analítica de la cohorte general según clasificación SDRA

Recientemente en un estudio multicéntrico e internacional quedó demostrada la validez de la definición de Berlín del SDRA en la población pediátrica, enfatizando la nueva categoría de un "SDRA grave". Finalmente se concluyó, que no debe ser usada la definición de Berlín del SDRA como factor pronóstico (164) sino más bien para optimizar la asistencia clínica, investigación y servicios de salud en la planificación de los cuidados intensivos pediátricos.

Sin embargo el utilizar el cociente SF como herramienta para clasificar los pacientes del estudio junto a las demás variables necesarias para el diagnóstico de SDRA nos aporta una mayor información para identificar pacientes de riesgo.

En nuestra muestra, por medio del SF clasificamos en los tres subtipos de SDRA para poder diferenciar a aquellos pacientes de riesgo, donde deberíamos teóricamente monitorizar de forma más estrecha la VNI. Diferenciamos una mayor tendencia al fracaso (35%) 7/20 episodios de SDRA, frente al grupo NO SDRA (18%) 10/54 episodios, que se acentúa si incluimos en la categoría SDRA al SDRA leve, obteniendo una tasa de fracaso del 41% frente al 16% en el grupo NO SDRA. De los 4 pacientes que cambiaron de clasificación en la categoría SDRA a las 24h sólo 1 de ellos pertenecía a la rama de fracaso.

Sin embargo, la diferencia no es significativa ($p= 0,236$). Del total de los 17 fracasos un 41% (7) son SDRA y un 59% (10) NO SDRA.

Aunque el diagnóstico de SDRA también se ha publicado como factor independiente de fracaso (36), en nuestro estudio, contiene menos información y también desaparece como factor independiente de fracaso del análisis.

Cuando dividimos la muestra según aquellos categorizados como SDRA, y comparamos éxito y fracaso, los factores predictores en el análisis univariante son: FC2h, EPAP2h, SFinicio, FiO₂ inicio, FR12h. Y cuando seleccionamos aquellos NO SDRA los siguientes: FC a las 2h y 12h, EPAP2h, FR 8h, SpO₂ a las 2 y 8h.

El valor EPAP a las 2 horas es identificado en el análisis univariante, para ambos grupos (SDRA si/no) como estadísticamente significativo. Se puede interpretar que en aquellos pacientes en que no se percibe mejoría en la oxigenación, los clínicos intuitivamente aumentamos el soporte ventilatorio.

6.3.2.1. Análisis multivariable de factores predictores de fracaso de la ventilación no invasiva según grupos SDRA

Tras analizar todas aquellas variables que pueden contener información como variables predictoras de fracaso e incluir el empeoramiento radiológico al ingreso así como categorizar según ambos grupos SDRA obtenemos sólo la FC a las 2h en los dos modelos de análisis multivariable estudiados (Regresión logística binaria y Cox). Probablemente esto sea debido a que perdemos muestra al incluir el empeoramiento radiológico a las 24h y pasar de 70 a 50 pacientes al incluir dicha variable. De tal forma que si no la incluimos en el análisis seguimos obteniendo ambas variables y si incluimos muchas variables la que más peso tiene sigue siendo la FC a las 2h.

6.4. DISCUSIÓN DEL ANÁLISIS DE LA COHORTE GENERAL SEGÚN GRUPO DE EDAD

6.4.1. Estadística descriptiva de la cohorte general según grupo de edad

Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas según la edad, en el grupo de fracaso es menor que en el grupo de éxito, algo similar a lo descrito en la literatura (92).

6.4.1.1. Análisis de la supervivencia de la agrupación menor de 6 meses/6-12 meses/12-24 meses/>72 meses

Debido a que en nuestra muestra hay pocos lactantes (sólo uno menor de 6 meses y 5 entre los 6 y 12 meses) por la patología a estudio, si analizamos intragrupos y teniendo en cuenta los 3 grupos más numerosos, para el grupo 12-24 meses se aprecia una mayor velocidad de intubación frente a los otros 2 grupos: 24-72 meses o mayor de 72 meses.

6.4.1.2. Análisis de la supervivencia de la agrupación mayor/menor de 36 meses

La agrupación según edad mayor y menor de 36 meses tiene una mayor significación estadística y nos muestra que los menores de 36 meses presentan inicialmente una mayor velocidad de intubación pero antes de las 80 horas se estabilizan ambos grupos.

6.4.2. Estadística analítica de la cohorte general según grupo de edad (mayor/menor de 36 meses)

6.4.2.1. Análisis multivariable de los factores predictores de fracaso de la ventilación no invasiva en la cohorte general según grupo de edad (mayor/menor de 36 meses)

Posiblemente la edad no ha conseguido demostrar ser un factor predictor de fracaso de forma independiente puesto que la media de los pacientes del estudio fue mayor (40 meses; 3,3 años) que en otros estudios donde la bronquiolitis prevalece y probablemente por la gran influencia sobre el fracaso que tiene la asincronía en lactantes menores de seis meses. Aunque la tasa de éxito fuera menor para el grupo más joven y mayor para el grupo de más de 36 meses, las diferencias no fueron significativas. Al incluir la edad junto a las otras dos variables (FC y SF a las 2h) sigue predominando la importancia de estas dos variables por encima de la edad.

Existe una limitación en el tamaño muestral para poder hacer una separación por edades. Por otra parte, son escasos los estudios en donde la edad ha conseguido posicionarse como factor predictor de fracaso; Joshi en su estudio con 45 pacientes lo

estudia para la edad menor a 6 años (144) y Muñoz-Bonet en una muestra similar (47 pacientes) estudia diferencias entre el grupo de 4 ± 3.3 años frente a 7.7 ± 5 años (105) y Mayordomo (106) en el grupo fracaso con 6,1 meses, todos ellos en el análisis univariante. Posteriormente y en el análisis multivariante en su estudio multicéntrico (57) encuentra la edad como uno de los factores independientes de fracaso (análisis multivariable) junto al SF en la primera hora y el PRISM III score. De la misma forma, Pons en su tesis doctoral (58) demuestra en el análisis multivariable la edad (en tres subgrupos) como un factor independiente de fracaso de la misma forma que Mayordomo.

6.5 ESTADÍSTICA ANALÍTICA DE LA COHORTE GENERAL SEGÚN INMUNODEPRIMIDOS (SI/NO)

Se han propuesto dos poblaciones de pacientes con FRA hipoxémico que deberían analizarse de forma separada al existir una diferencia entre ambas con diferentes riesgos o beneficios en función de la presencia o ausencia de inmunosupresión (154).

En el estudio de Spada *et al.* (51) concluyen que el cociente SF en pacientes no inmunocompetentes puede ser útil en decisiones clínicas así como para evitar la intubación urgente. Y de esta forma, anticiparse al uso de la VNI en este tipo de pacientes oncológicos donde preveas que el fracaso será mayor. En dicho estudio, el punto de corte de sensibilidad fue del 40% y de especificidad un 89% para el SF <98.5 preVNI en predecir fracaso de la VNI con un LR de 3.7. En nuestro estudio, sólo destacaban 6 pacientes con inmunidad alterada.

Incluso algunos estudios apoyan el uso de la VNI en el paciente oncológico con SDRA (76). Hay pacientes inmunodeprimidos donde la condensación pulmonar puede faltar e infraestimar a aquellos catalogados como SDRA.

En la muestra a estudio la tasa de eficacia de la VNI para el SDRA leve en el paciente no inmunodeprimido es de un 77,8% (7 éxitos en 9 episodios) y de un 72,7% (16 éxitos en 22 episodios).cuando analizamos SDRA leve y moderado. De los once pacientes

clasificados como SDRA Leve a las 2h dos presentaron inmunodepresión. La identificación precoz del SDRA leve (antiguo LPA) en Pediatría ya se está estudiando desde los Servicios de Urgencias pediátricas (165). Algunos autores como Muñoz-Bonet *et al.* (105) apuestan por el uso precoz de la VNI en UCIP en pacientes con FRA que pueda incluir aquellos con LPA, sin llegar al diagnóstico de SDRA, situación en la que tampoco ven una contraindicación absoluta para la VNI. Algo similar a lo que comprobamos en nuestro estudio, con una tasa de éxito para el grupo SDRA leve en todos los pacientes, del 73%.

Puesto que falta evidencia en la eficacia de la VNI en el FRA hipoxémico debido a neumonía, en especial en el paciente inmunocompetente y que algunos estudios recientes incluso incluyen la neumonía como factor de riesgo independiente de fracaso de la VNI (143), en nuestro estudio con 68 pacientes inmunocompetentes fracasan 15. Según François Lellouche (154) exceptuando algunos estudios prometedores, la VNI en los pacientes inmunocompetentes, sólo debería considerarse por equipos experimentados y Unidades equipadas con una estrecha monitorización. Conocer cuándo retirar la VNI y reconocer los factores predictores de la VNI parecen ser los retos más importantes y claves para el manejo correcto de estos pacientes.

6.6. ESTADÍSTICA ANALÍTICA DE LA COHORTE GENERAL SEGÚN EL TIPO DE FRACASO (PRECOZ “MENOS DE 12H” Y TARDÍO “MÁS DE 12H”)

Cuando estudiamos el fracaso precoz o tardío en función del punto de corte de 12h para el grupo fracaso precoz la única variable independiente de fracaso es la FC2h mientras que para el grupo de fracaso tardío lo son la FC a las 2 y 12h y el SF a las 2h.

De forma similar, Mayordomo lo analizó en su reciente estudio multicéntrico para tres grupos de fracaso (57). Para el grupo de fracaso menor de 6h sólo se halló el SF en la primera hora, con un punto de corte de 193. Para el grupo de 6-24h se hallaron el SF a las 6h, el score PRISM III 24h y el descenso de la FR a las 6h. Por último, para el grupo mayor de 24h no se encontraron factores predictores independientes de fracaso.

Dohna-Schwake C (93) en una muestra idéntica de pacientes analiza el fracaso en función de fracaso precoz (aquellos intubados en las 2 primeras horas) o tardío (aquellos intubados posteriormente o fallecidos sin intubación debido al mal pronóstico de la enfermedad de base). Sólo en el fracaso tardío se encontró el único factor independiente de fracaso, el pH de 7,25 a la 1-2h de iniciar la VNI.

Algunos autores (166) afirman que la mayoría de los fracasos se producen en las primeras 12 a 24h. Sólo 3 pacientes en nuestro estudio fracasaron pasadas las 48h, donde el fracaso tardío lo han relacionado otros autores (36) con el FRA postextubación.

6.7. FACTORES PREDICTORES PARA EL FRACASO DE LA VENTILACIÓN NO INVASIVA

Como terapia inicial ya se ha demostrado en adultos que la VNI frente a mascarilla Venturi es superior en el FRA severo hipoxémico previniendo la intubación, reduciendo la incidencia de shock séptico y mejorando la supervivencia medida a los 90 días (84) . Otros autores en adultos, incluso lo proponen en FRA severo y neumonía adquirida en la comunidad donde demuestran que aquellos pacientes con neumonía de novo fracasan más que los que se presentan sobre una causa cardíaca o respiratoria. En dicho estudio, dos de los factores evaluados en nuestro estudio (FC a la hora y empeoramiento radiológico a las 24h), fueron independientemente asociados entre otros a fracaso de la VNI (79). Por tanto, como terapia inicial parece razonable que se inicie la VNI en pacientes pediátricos frente a llevar mascarilla Venturi o Reservorio (tratamiento que llevaban previamente en Planta de Hospitalización).

A lo largo de la literatura son cada vez más numerosos los factores predictores de fracaso de la VNI. Es por ello, que se han analizado todos aquellos factores que metodológicamente fueron posibles, como parámetros del respirador o variables clínicas. Únicamente en la cohorte general tanto la FC como el SF a las 2h son variables predictoras independientes de fracaso. Sin embargo otras conocidas como valores altos

Discusión

de oxígeno (107), PRISM (106) o el descenso de la FR a la hora (92) y 6 horas (106) no son factores independientes de fracaso.

Como hemos mencionado previamente, uno de los factores predictores de fracaso que se han descrito en la VNI es el FRA tipo 1 (neumonía) frente al tipo 2 (asma y bronquiolitis) (106). Queremos destacar que en nuestro estudio, que sólo incluye a pacientes con FRA hipoxémico (neumonía), con los mismos criterios para definir FRA hipoxémico que en dicho estudio, se obtuvo un éxito de la VNI del 75,7%. Esto puede ser debido a que nuestra muestra de pacientes es de mayor edad, sin existir tantos lactantes pequeños con bronquiolitis donde los dispositivos para realizar VNI suelen tener mayor tasas de fracaso.

Y aunque el FRA hipoxémico se haya demostrado como factor predictor de fracaso de la VNI, la neumonía es la principal causa para el uso de VNI en el FRA hipoxémico (167, 77, 84). A continuación le sigue el FRA postextubación (VNI de rescate), y el SDRA que suele mostrar una tasa mayor de fracaso en la VNI (13).

Del total de pacientes hipoxémicos en nuestro estudio, clasificamos a un 27% a través del SF y en relación a la clasificación de Berlín (10) como SDRA moderados o graves. Esta forma de medir oxigenación como alternativa al PF es de especial interés si hay baja prevalencia de SDRA como en nuestro estudio. Ya ha quedado demostrado en una amplia muestra (390 pacientes) (57) que la medida del SF en la primera hora es un factor independiente de fracaso. Como demostramos en un estudio preliminar con menor muestra de pacientes el valor del cociente SF a las 2h de iniciada la VNI menor o igual a 189 es un buen predictor de fracaso de la VNI en pacientes hipoxémicos (161). En el presente estudio, donde sólo fueron seleccionados aquellos pacientes con FRA hipoxémico por neumonía la FC se une al SF a las 2h como factores predictores independientes de fracaso. Es por ello, que el problema tiene dos dimensiones y no se puede basar en sólo un valor de FC o de SF a las 2h (como en el estudio descrito previamente). A las 2h debemos de tener en cuenta ambos factores y a la vez tener presente que los valores de FC varían según la edad.

Discusión

La medida de la hipoxemia con el SF a las dos horas es buen factor predictor de fracaso de la VNI como el PF a la hora y dos horas que proponía Antonelli (50).

En algunos pacientes con FRA hipoxémico y SDRA, el uso de VNI podría reducir la necesidad de intubación endotraqueal y las complicaciones asociadas a la ventilación mecánica (168). El cociente SF que tan buena correlación ha demostrado en relación al PF (48) parece una herramienta útil para apoyar el diagnóstico de SDRA en sus diferentes niveles de gravedad según la nueva clasificación de Berlín, al igual que han estudiado otros autores que comparan incluso el SF con el PF para los nuevos valores de la Clasificación de Berlín del SDRA (para valores de 296, 236, 146 respectivamente relacionados con el grado leve, moderado y severo de SDRA) (56). En este estudio, se aporta como novedad el valor del cociente SF añadido a la radiología y demás criterios diagnósticos de SDRA en el FRA hipoxémico por neumonía, para discriminar gravedad del cuadro y comprobar si existe mayor fracaso de VNI. Además en esta patología en concreto en Pediatría, son escasos los estudios que evalúan el cociente SF.

Es por ello que en la muestra de pacientes hipoxémicos se buscaron diferencias a través del diagnóstico de SDRA, también publicado como factor independiente de fracaso (36) sin poder demostrar que aquellos pacientes con SDRA más graves fracasasen más de forma significativa. Por otra parte, sí que añade más validez como variable clínica y al alcance de cualquier Unidad la FC a las 2h como factor independiente de fracaso (en especial cuando diferenciamos según clasificación SDRA). La mayor disminución de la FC es un conocido factor pronóstico de éxito de la VNI, que se ha demostrado a lo largo de diferentes trabajos: su mayor descenso a la hora de inicio (102) fue descrito en pacientes con bronquiolitis junto a la ausencia de un cuadro clínico predisponente.

El resultado es que la clasificación SDRA que proponemos mediante el SF contiene menos información y desaparece como factor independiente de fracaso del análisis. Quizás uno de los sesgos a tener en cuenta, es que el diagnóstico de SDRA en nuestra muestra está basado a través del SF en vez del PF.

Al igual que proponen otros autores, sería interesante disponer de un estudio con aleatorización con diferencias entre aplicar CPAP y BLPAP en este tipo de pacientes desde un inicio. En nuestra serie el 94% de los pacientes recibieron BLPAP, algo común en la práctica clínica en pacientes hipoxémicos.

Parece recomendable tener presentes los criterios clínicos predictores de fracaso, evitando diferir la intubación necesaria más allá de 1 a 3 horas de monitorización. Por otra parte, puede haber algún beneficio en pacientes con FRA parcial y compromiso sistémico de bajo grado.

6.8. DISCUSIÓN DE LA METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

Las publicaciones científicas sobre VNI en el paciente pediátrico, en general, han optado por analizar el estudio multivariable mediante la regresión logística binaria (103, 36, 102, 106). Tan sólo, Lum (107) usó la Regresión Cox en el estudio multivariable.

Es bien sabido, que la importancia del estudio multivariable radica en la capacidad para evaluar la interacción y confusión entre las diferentes variables implicadas en el resultado final. De todas maneras, existen matices interesantes entre los dos tipos de Regresión mencionados. En primer lugar, la Regresión logística binaria fue específicamente diseñada para evaluar variables categóricas binarias, y aunque permite analizar variables continuas, existe una mayor complejidad para la interpretación de los resultados. La información que nos da en “Odds ratio”, en nuestro caso se refiere a riesgo de intubación. Si utilizamos un símil con una carrera, sería la probabilidad al final de la misma de acabar intubado.

En cambio, la Regresión Cox fue diseñada para evaluar variables donde el factor tiempo también contiene información valiosa, como las tasas. En nuestro caso, los resultados, en “Hazard ratio” nos añaden información sobre la velocidad con que los pacientes son curados o fracasan con la VNI. Así pues, no sólo sabemos si hay diferencias en porcentaje de efectividad (número de pacientes que evitan la intubación) entre dos modos, grupos etc., sino que además podemos conocer si alguno de ellos cura con

mayor rapidez de forma significativa, aunque el porcentaje final de curación no difiera. Si lo comparamos con el símil, podríamos pensar que al final de la carrera, que no finaliza en un tiempo determinado, todos acabarían intubándose si dejáramos el tiempo suficiente. Aquí las variables que influyan nos informarán de la velocidad a la que se produce el evento (intubación) y si influyen produciéndose antes.

De todas maneras, es interesante recordar que uno de los requisitos de la Regresión Cox es, que el riesgo de que se produzca el evento no se modifique durante el periodo de tiempo evaluado. En la población estudiada, no se puede descartar que con el paso de las horas se produzca un descenso del riesgo de intubación, por la propia mejoría de la enfermedad causante o en respuesta a otros tratamientos (por ejemplo, los antibióticos en la neumonía).

En conclusión, aunque la información ofrecida por la Regresión Cox probablemente aporta más información, sobre todo de cara a los factores predictores de éxito o fracaso, de cara a poder compararse con la bibliografía previa, hemos realizado también en algunos casos la Regresión logística binaria.

6.9. FORTALEZAS DEL ESTUDIO

Cabe destacar, que aunque la muestra pueda presentar heterogeneidad en cuanto a la patología de base de los pacientes, algo por otra parte frecuente, que suele reflejar la realidad diaria de la mayoría de las UCIP, se trata en sí misma de una muestra homogénea en otros aspectos: fracaso respiratorio hipoxémico por neumonía y asistencia respiratoria recibida (VNI).

Esto puede ser algo positivo si tenemos en cuenta que es un análisis para nuestra muestra interna, sin validez externa. Por otra parte, para el cálculo de la SpO₂ se han utilizado los mismos pulsioxímetros, ya que son los mismos monitores para cada “box” de UCIP a lo largo de los 5 años de estudio. Otras situaciones como la hipotermia o la necesidad de drogas vasoactivas, (contraindicaciones para la VNI por inestabilidad hemodinámica, por otra parte) podrían conducir a valores de pulsioximetría inexactos,

Discusión

por lo que nuestras conclusiones no se aplicaron en estas situaciones, debido a la inexacta correlación entre SpO₂ y paO₂. Por otra parte, la exactitud de la medición de SpO₂ depende también del algoritmo del pulsioxímetro, por lo que hay que destacar que los diferentes puntos de corte, se pueden llegar a obtener con diferentes dispositivos de oxímetros. Tanto una pobre forma de onda del oxímetro como el movimiento del paciente podrían afectar a la precisión de la medición. Las mediciones de los valores correspondientes se registraron en una UCIP (de gran tamaño, involucrada en la docencia y con una amplia experiencia en oximetría), rutinariamente una vez la onda de pulso fuera estable (169), mediante el pulsioxímetro (Siemens Sirecust 1280, North Rhine-Westphalia Germany).

Aunque las habilidades en el uso de la VNI pueden ser diferentes dentro de la misma UCIP, no sólo a lo largo de los años del estudio sino a nivel profesional (personal médico y de enfermería) consideramos que presenta escasa influencia debido a que se ha aplicado el mismo protocolo de uso de la VNI propuesto por el “Grupo de Respiratorio Pediátrico Español”, tanto a través de sus cursos como de sus publicaciones (170, 171). Por otra parte la Enfermería de la Unidad recibe formación en VNI.

Para valorar la gravedad de la hipoxemia nos hemos basado en la clasificación SDRA de Berlín a través del SF y del recientemente propuesto NLIS score (sin el dato de la compliance).

Demostrar la etiología es complicado en las neumonías, a no ser que dispongamos de un lavado broncoalveolar, algo poco común en la práctica clínica, y en este tipo de pacientes. No existen pruebas, incluida la radiografía de tórax que ayuden a determinar una etiología bacteriana (nivel de evidencia B) Debemos considerar también que en algún estudio se detecta coinfección viral y bacteriana hasta en un 23% de los niños ingresados (172).

6.10. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Estos resultados son apropiados sólo para la muestra presentada, y cuenta con algunas limitaciones.

Aunque el análisis del factor predictor de fracaso de VNI (cociente SF) se ha recogido de forma prospectiva, su análisis posterior fue retrospectivo a través de la base de datos, al igual que en otros trabajos (144). En el trabajo de Thomas *et al.* (38), destacan de forma similar esta limitación argumentando que, a pesar de que los datos fueron recogidos de forma prospectiva tanto el desarrollo como la validación del conjunto de datos y el análisis se hizo a posteriori. Hemos de tener en cuenta que la validación del cociente SF en Pediatría se describe en el año 2009, motivo por el cual si queremos comprobar en una muestra mayor de pacientes (años anteriores) el análisis deberá ser retrospectivo. En un estudio reciente, donde se analizó como factor independiente de fracaso la neumonía (143) se recogieron datos durante 3 años y 2 meses de forma prospectiva pero con análisis retrospectivo también del cociente SF en una muestra de 151 pacientes (29% neumonías) donde encuentran una tasa de fracaso más elevada para aquellos pacientes con neumonía que reciben VNI (59%; 26/44). Creemos que a diferencia del presente estudio, puede estar en relación a que el 85% de los pacientes tenían menos de 6 meses y un peso medio de $5,1 \pm 4,9$ Kg frente a los 3,34 años [1,88-6,9 años] y peso de 17,6 Kg del estudio.

Los datos que evalúan la severidad del FRA son escasos en la literatura (159), y el uso de un determinado score como el “Pulmonary score” o “Wood Downes” según patologías no fue incluido y analizado en el estudio.

De los factores que pudieron influir al desplazar la curva de disociación de la hemoglobina (temperatura corporal, pH, hemoglobina, pCO_2 , hemoglobina fetal (HbF) y constituir un sesgo al variar el cociente SF, destacamos la elevación de la temperatura. Se debe valorar que se han analizado pacientes con neumonía, que suelen presentar al ingreso febrícula o fiebre. Dicho parámetro no se ha analizado al no incluirse en el

protocolo de recogida de datos. De todas formas, estudios previos sugieren que dichos factores no influyen en gran medida (49).

La medición de los gases sanguíneos puede ser errónea por diversos motivos: una mala recogida de las muestras, transporte, manipulación y análisis. Además deben analizarse en sangre arterial, y en su defecto puede utilizarse sangre capilar, con peor correlación. En el estudio, está limitado por la escasez de muestras gasométricas a lo largo del seguimiento y de la heterogeneidad temporal de las mismas. Sin embargo, nuestra intención no es comparar la correlación entre ambos cocientes (PF y SF) como ha quedado demostrada ya en la literatura, sino estudiar a partir de esta correlación más que demostrada, si el cociente SF es capaz de ser un factor predictor de fracaso en la población a estudio. Debido a la escasez de gasometrías, la dificultad para obtener retrospectivamente dicha información en cada paciente y al hecho de que en un período de 12h no es habitual que ocurran cambios significativos (dado que estos pacientes no presentaban acidosis respiratoria previo al inicio de la VNI) podemos aceptar cierta validez en nuestros resultados a pesar de que estos parámetros no fueran controlados o las determinaciones seriadas fueran escasas, y argumentamos su escasa influencia por lo siguiente:

a) HbF: Sólo 2 pacientes fueron menores de 6 meses, por lo que el sesgo de la edad (< 6 meses) en relación a la HbF al influir sobre el SF es despreciable.

b) pCO₂: los pacientes incluidos en el estudio presentan un fracaso hipoxémico y por tanto no tienen tendencia a presentar valores elevados de CO₂ que interfieran con el cociente SF. De hecho la media de pCO₂ previo al inicio de la VNI en nuestra muestra fue de 40,29 en el 78% de la muestra estudiada.

Recientemente se ha estudiado en una pequeña muestra de pacientes, la inclusión de la ptcCO₂ en el modelo de predicción del índice PF a partir del índice SF con el objeto de poder mejorar su capacidad predictiva (42). A pesar de que la medición transcutánea de la pCO₂ (ptcCO₂) constituye actualmente un método no invasivo, fiable y continuo en el niño críticamente enfermo (173), en nuestro estudio no se analizaron los valores de

Discusión

ptcCO₂ debido a que es un método instaurado recientemente, son pacientes no hipercápnicos y no se determina de forma sistemática en todos los pacientes.

c) La influencia del tratamiento con **EPAP** sobre la oxigenación y por tanto sobre el cociente SF tampoco ha sido evaluada en nuestro trabajo. Al ser pacientes no intubados en este caso nos referimos a la EPAP, aunque por el protocolo de inicio de la VNI los valores al inicio son como mínimo 4 cmH₂O. Aunque la PEEP no la tuvieron en cuenta en la definición antigua del SDR (174) sin embargo fue una de las modificaciones de la nueva Conferencia de Consenso de Berlín (PEEP>5 cmH₂O). La EPAP media al inicio del estudio fue de 6,36 en los 66% registrados, motivo por el cual pueden ser clasificados según los criterios de SDR. Analizando la muestra, la EPAP máxima fue de 9cmH₂O, probablemente algún paciente se hubiera beneficiado de una subida mayor o más precoz de la EPAP.

d) Tampoco se midieron **otros índices** que implicaran muestra arterial o presión media de vías aéreas (MAP), como el IO [(FiO₂ x MAP)/paO₂], o el ISO [(FiO₂ x MAP)/SpO₂], ya que el valor de la MAP sólo se registra en respiradores convencionales, no analizados en nuestro estudio.

Los criterios para definir neumonía fueron clínicos y basados en los CDC. Algo similar a lo propuesto en otros trabajos (143) donde definieron neumonía viral como un trastorno respiratorio por un nuevo o progresivo infiltrado o la consolidación de una radiografía de tórax, junto con taquipnea, tos, sibilancias, crepitaciones, y el uso de músculos accesorios, con o sin fiebre. Y consideraron co-infección bacteriana ante la presencia de al menos dos de los siguientes: fiebre mayor a 38 °C, aumento de la proteína C reactiva > 5 mg / dl, leucocitosis > 15.000 mm³, y un nuevo o progresivo infiltrado (intersticial, bronquial, alveolar) o consolidación en la radiografía de tórax.

Se analizaron de forma retrospectiva los resultados microbiológicos de algunos cultivos y PCR, para definir mejor nuestra población a estudio. Puesto que no se trata de analizar las causas de la neumonía, sino de medir un cociente SF de manera retrospectiva somos conscientes de los datos carentes al realizar el análisis retrospectivo con la posible

pérdida de determinaciones. Para poder afirmar con seguridad que todos los episodios de FRA fueron secundarios a neumonía deberíamos haber recogido un lavado broncoalveolar en todos los pacientes, algo poco común en la práctica habitual y que sólo podíamos haber realizado en los 17 fracasos. Puede que exista algún paciente con sepsis de inicio sobre la cual desarrollara secundariamente un SDRA (algo infrecuente al revisar los diagnósticos y la evolución al alta).

La influencia de la postura en prono, referida en algunos estudios que sugieren una mejoría en los pacientes con LPA y SDRA (175) tampoco se determinó, puesto que estamos midiendo el cociente en las primeras horas, cuando no suelen iniciarse tan rápido estos cambios posturales. Además no se ha determinado todavía como una medida terapéutica eficaz, que disminuya la morbimortalidad en la LPA/SDRA.

En la práctica habitual no suele haber guías o protocolos de decisión claros para el momento de la intubación, y quizás en algunos pacientes de riesgo donde se preveían mayores complicaciones derivadas de la intubación pudo retrasarse la misma.

Hay que tener presente que el “Score” de gravedad analizado fue el PRISMII (24h), que incluye el peor valor analizado en las primeras 24h del ingreso en UCIP. Esto quiere decir que puede empeorar dicho “Score” si precisara intubación. Por otra parte se han descrito ciertos inconvenientes en relación al planteamiento del PRISM, ya que en los pacientes más graves, que fallecen en las primeras 24 h, el peor valor de cada variable puede estar diagnosticando la muerte más que cuantificando la gravedad de la enfermedad (176). A nivel pronóstico, no discrimina la calidad de los cuidados intensivos administrados en las primeras 24 h, ni valora si tienen alguna enfermedad de base (177). En otro estudio sobre pacientes con insuficiencia respiratoria ingresados en UCIP se llegó a la conclusión de que la puntuación del PRISM original subestimaba los resultados de mortalidad. Esto sugiere que la puntuación de PRISM es población-dependiente y debe ser modificada antes de ser utilizada en dichos pacientes (178). Dado que los datos de nuestro estudio son analizados de forma retrospectiva a través de una hoja de recogida de datos prospectiva no disponíamos entonces de otro “Score” que diagnosticara mejor la mortalidad. En nuestra población casi el 60% fracasan dentro de

las primeras 24h, y prácticamente el 50% antes de las 12 horas (mediana de fracaso a las 15h). Si sumamos a esto la falta de datos gasométricos en gran número de episodios de nuestro estudio, hace que los valores de PRISMII puedan interpretarse erróneamente en los pacientes que fracasan.

Muchos de los valores del SF no han podido analizarse ya que varios valores fueron $SpO_2 > 97\%$. Ello conlleva a una reducción del tamaño de la muestra analizada.

A pesar de todas estas debilidades, pensamos que el cociente SF y la FC pueden servir de ayuda para evaluar la respuesta de la oxigenación y predecir el fracaso durante las primeras horas, en pacientes ingresados en UCIP con FRA hipoxémico debido a neumonía y tratados con VNI. Podrían guiarnos en el manejo de este tipo de pacientes, evitando retrasar la intubación.

Parece lógico pensar que el cociente SF es sencillo de calcular en pacientes fuera de una UCIP, que se presenten con FRA hipoxémico (neumonía) y nos aportaría cierta información sobre la necesidad de aplicar la VNI bajo vigilancia en Unidades de Corta Estancia o de Cuidados Intensivos Intermedios, según proponen otros autores de forma útil y segura (179). Hay que tener en cuenta que el cálculo de la FiO_2 en estos pacientes (fuera de la UCIP) es menos preciso que cuando reciben VNI, están intubados o monitorizados en UCIP y conocemos el aporte de FiO_2 que administramos a través de la interfase y el respirador. Por esta razón, el diagnóstico de SDRA de acuerdo al cociente SF se realizó a las 2h de iniciado el tratamiento. Sin embargo, esta limitación la comparten otros estudios sobre VNI que usan el índice PF como factor predictor de fracaso (13, 92, 97). El cálculo de la FiO_2 al ingreso del paciente puede ser inexacto en pacientes con gafas nasales, máscara con reservorio o Venturi con flujos inadecuados. Existe la posibilidad de que en determinados valores del cociente SF iniciales pueda haber desviaciones. Sin embargo, artículos recientes exponen que no existe una forma fiable de conocer exactamente la FiO_2 recibida (59). En los pacientes con oxigenoterapia a través de cánulas nasales o mascarilla con reservorio, se registra la FiO_2 administrada por el mezclador, siendo la FiO_2 real algo menor de la que recibe el paciente. A partir del inicio de la técnica, la fiabilidad de los valores de FiO_2 queda garantizada por los medidores de los dispositivos utilizados. Aunque no se observaron

Discusión

diferencias significativas entre el grupo de éxito y fracaso, no discriminó al ingreso aquellos pacientes que van a responder de los que van a fracasar. Sin embargo, la FiO_2 al inicio junto a otros como el SF al inicio presentaron buena significación en el análisis univariante siendo sólo a las 2h la FC y el SF los factores predictores de fracaso de la VNI en el análisis multivariante. Además, podríamos obtener valores SF que varíen según el momento en que anotemos la FiO_2 . En relación a esto, un estudio demostró que la relación PF depende tanto del nivel de FiO_2 como del nivel de SpO_2 , y que para los cambios producidos en la FiO_2 correspondientes a un rango de SpO_2 entre 92 - 98%, el 30% de los pacientes cambiaría la clasificación de LPA y SDRA debido a la variación en el cociente PF. Este es un dato a tener en cuenta a la hora de precisar y cuantificar los efectos de las intervenciones terapéuticas, o al especificar los criterios diagnósticos (180).

Los pacientes con neumonía y causa previa cardíaca o respiratoria suelen según estudios de adultos responder mejor a la VNI (181). En relación a esto sí que observamos que los pacientes con enfermedad de base de causa cardíaca o respiratoria que en nuestro estudio fueron 22 pacientes (30%) la mayoría de ellos 19 episodios (85%) se encontraban en el grupo de éxito y sólo 3 episodios (13%) en el grupo de fracaso de la VNI.

El diagnóstico de SDRA se ha realizado según la nueva definición de Berlín, teniendo en cuenta el SF y extrapolándolo al PF mediante la ecuación de Khemani. Esto puede hacer que en ocasiones no estemos ante verdaderos SDRA y sea uno de los motivos por los cuales infraestimamos el fracaso del SDRA en nuestra población a estudio. A este respecto, Lobete afirma una buena correlación del SF para el SDRA respecto a la nueva clasificación (56).

En nuestro estudio preliminar (161) se aportaba el valor diana del cociente SF (189) a partir del cual hablamos de mayor fracaso. Al ser dos variables predictoras (FC y SF a las 2h) las que salen en el presente estudio no tenemos la capacidad de poder aportar un valor concreto al estar interrelacionadas ambas, de la misma forma que argumentaba Lobete como limitación de su estudio (56). Esto de por sí no debería constituir una

Discusión

limitación, sino más bien tener presente que los factores para esta cohorte son 2 y no sólo hay que tener en cuenta uno de ellos. Algo que se asemeja más a la práctica diaria, donde en base a varios factores clínicos-analíticos y la tendencia de los mismos tomamos decisiones.

Para superar todas estas limitaciones del estudio y otras más son necesarios estudios prospectivos y de carácter multicéntrico.

6.11. APLICACIÓN PRÁCTICA DEL ESTUDIO. RELEVANCIA E IMPLICACIONES CLÍNICAS

Como guía útil para modificar parámetros de asistencia respiratoria en el FRA se han propuesto recientemente: la clínica, la gasometría arterial y la evolución de los resultados radiológicos. En nuestra opinión, el cociente SF junto con la FC podría también jugar un papel importante en el paciente pediátrico hipoxémico. Además de conseguir minimizar las gasometrías arteriales, tan frecuentes en los pacientes pediátricos críticos hipoxémicos. La realización de gasometrías arteriales o venosas suelen generar llanto, incrementando la asincronía, factor conocido de fracaso de la VNI (182). Todo esto, junto con la dificultad de las vías en este tipo de pacientes y la anemia secundaria a las numerosas extracciones gasométricas, genera una tendencia a ser menos invasivos y apostar por el cálculo de dicho cociente y por las clásicas variables clínicas.

En el algoritmo sobre el análisis del fracaso de la VNI en pacientes con FRA hipoxémico (183) (particularmente los más graves sin contraindicación: SDRA leve), se recomendaba imprescindible la realización de una gasometría arterial antes de iniciar la VNI y no mantener la VNI durante más de una hora si no se apreciaba una mejoría del PF mayor de 175. En la práctica clínica sí que suele realizarse el primer control gasométrico en este tipo de pacientes, pero el segundo control suele aplazarse u obviarse si hay mejoría evidente. Los resultados de nuestro estudio sugieren que el cociente SF y la FC a las 2h tienen un valor predictor fiable para predecir el fracaso de la VNI en pacientes diagnosticados de FRA tipo 1 (neumonía) ingresados en UCIP dentro de las primeras horas de tratamiento. Por tanto pueden ser una herramienta de utilidad en la evolución, seguimiento y predicción de éxito o fracaso (intubación) en dichos pacientes durante las primeras horas de VNI. Mayordomo-Colunga en su estudio multicéntrico donde reconoció el punto de corte $SF < 193$ a la hora como predictor de fracaso, lo que equivalía a un PF según ecuación de Khemani de 188, que coincide con lo que propuso Antonelli y Essouri (factor predictor de fracaso un $PF < 175$ en la primera hora de VNI, lo que según la ecuación de Khemani equivale a un $SF < 184,5$) o con los resultados preliminares de nuestro estudio donde el punto de corte del SF a las

2h era de 189 para predecir fracaso (161). Como vemos no hay un número mágico sino que lo importante es la tendencia del cociente SF durante el tratamiento. Aunque como queda detallado, no dista mucho dicho valor a la primera o segunda hora de VNI según los autores (SF 184,5; SF 193; SF 189). Por tanto, podemos recomendar que por debajo de 190 a la 1-2h de VNI deberíamos considerar cercano el fracaso de la VNI (**Fig.58**).

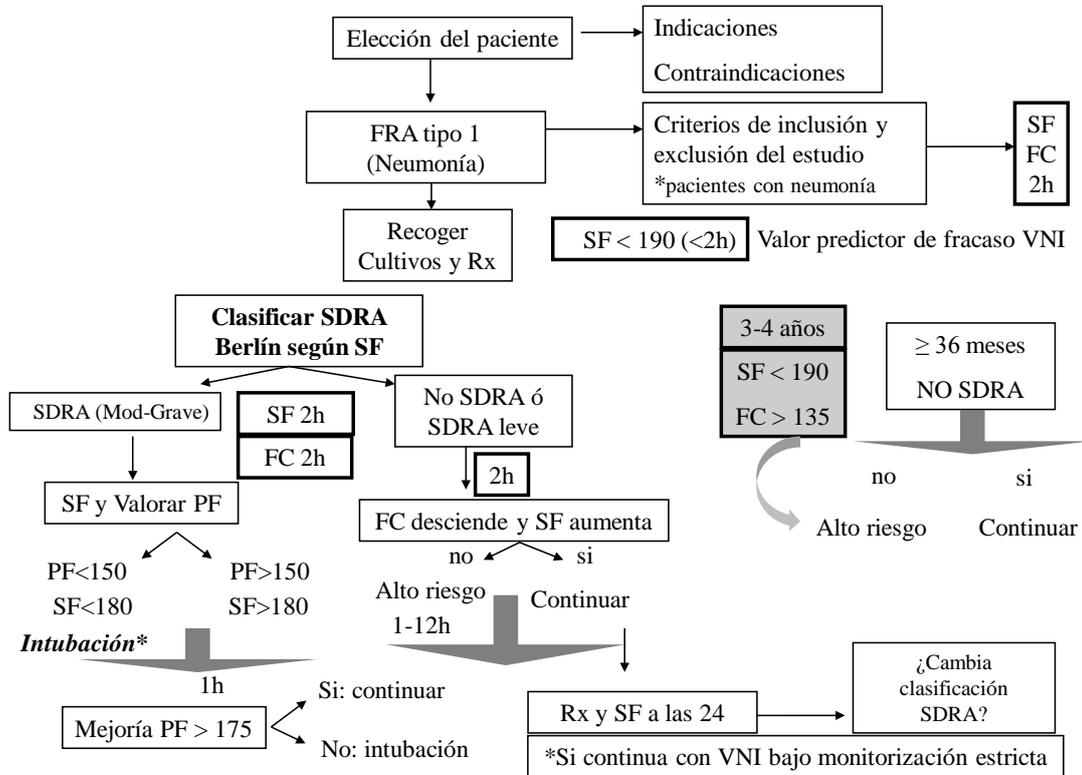


Figura 58. Algoritmo propuesto de análisis del fracaso de la VNI en el FRA Hipoxémico. Modificado del propuesto por Dr. Lobete (Tesis Doctoral) (184).

La investigación sobre factores predictores de éxito y fracaso de la VNI podría servir de ayuda en un futuro para crear un “score” pronóstico de uso común en UCIP que nos informe durante el inicio (primeras horas) de la técnica, si debemos continuar con el tratamiento o de lo contrario ser más agresivos e intubar. Muy probablemente estará justificada la inclusión del cociente SF y FC junto a todos aquellos valores predictores de fracaso publicados hasta el momento.

Discusión

Como se detallaba en la discusión el problema presenta dos dimensiones y no podemos centrarnos únicamente en valores de FC o de SF a las 2h. A las 2h debemos de tener en cuenta ambos factores, teniendo en cuenta por otra parte, que los valores de FC varían según la edad.

Si para la mediana de edad (3,34 años) de nuestro estudio la FC que corresponde a esa edad es de 85-115 lpm aproximadamente deberemos valorar aquellos pacientes que además de taquicárdicos tengan un SF por debajo de 190. Para ese valor de SF aproximadamente según nuestra probabilidad de la curva ROC de 0,25 a partir de 135lpm fracasarían. Sin embargo para una FC de 100 (punto medio para dicha edad) se precisaría de un SF <70 para fracasar.

Tabla 46. Valores de FC por edades. Tablas y valores de laboratorio de Manual de Cuidados intensivos Pediátricos 4^a edición. Publimed 2013, pág. 1187.

Edad	FC (lpm)
6 meses	120-160
1 año	100-140
2 años	90-140
4 años	80-110
6 a 12 años	75-100
>14 años	60-90

Si generamos varios rangos de FC a partir de la FC media mínima de nuestro paciente modelo 3,34 años (100-120-140-160 lpm) junto a los valores de SF 150-200-250 obtenemos unas probabilidades de intubación (**Fig. 59**).

Discusión

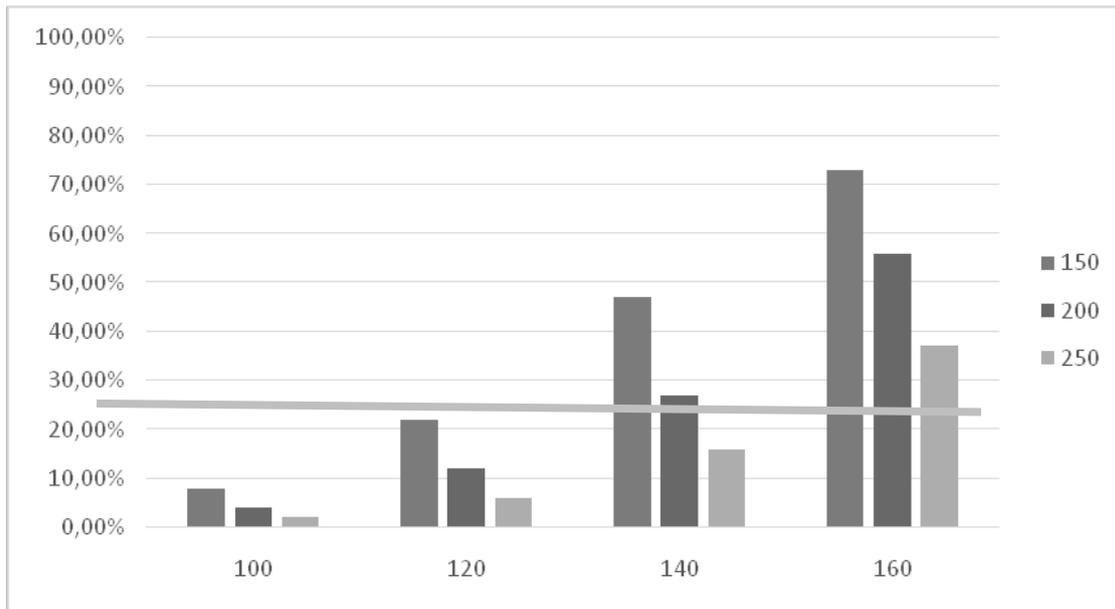


Figura 59. Probabilidad de intubación en la muestra para la edad media entre 3-4 años según rangos de FC posibles (100-120-140-160lpm) de acuerdo a desviaciones estándar sobre su FC basal y 3 categorías de valores de SF (150-200-250)

Hay estudios que sugieren que, en centros con amplia experiencia en VNI, ésta se aplique como primera línea de intervención en el SDRA (evitando la intubación en el 54% de los pacientes adultos tratados) y que un índice PF <146 después de una hora de VNI puede predecir el fracaso de la misma (13). Hemos de tener en cuenta que nuestro trabajo se ha realizado en un centro con amplia experiencia en VNI, y por tanto nuestros resultados no pueden ser extrapolados a centros con menor experiencia o equipación.

7. CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

Conclusión principal

El cociente SF a las 2h, es una variable predictora de fracaso de tratamiento con VNI en la cohorte de pacientes con FRA hipoxémico por neumonía.

Conclusiones secundarias

1. La VNI es una técnica efectiva para prevenir la intubación (77%) en el paciente pediátrico con FRA hipoxémico por neumonía.
2. Los factores pronósticos independientes de fracaso en la cohorte estudiada son: un valor más alto de FC a las 2h y un valor más bajo de cociente SF a las 2h de haber iniciado la VNI.
3. La identificación de SDRA mediante la clasificación de Berlín a través del SF, no ha demostrado ser por sí sólo un factor predictor independiente de fracaso, aunque clasifica a una población más susceptible de fracaso.
4. Efectividad y factores pronósticos en la cohorte general según clasificación SDRA:
 - La efectividad en la cohorte NO SDRA fue mayor (82%) respecto a la cohorte SDRA (65%).
 - Los factores pronósticos de fracaso de la VNI según clasificación SDRA son:
 - La FC a las 2h fue la única variable independientemente relacionada con el fracaso en el análisis multivariable.
 - En la cohorte NO SDRA: FC2h, FC12h, FR 8h, EPAP2h (análisis univariante).
 - En la cohorte SDRA: FC2h, SF inicio, FR12h, FiO₂ inicio, EPAP 2h (análisis univariante).

Conclusiones

5. Las cohortes establecidas según la clasificación SDRA no presentan diferencias fisiológicas significativas previas al inicio de la VNI.
6. El cociente SF no añade información en la cohorte a estudio mediante la clasificación a través del nuevo Score NLIS (Murray modificado por Khemani) para discriminar fracaso
7. En la mayoría de pacientes la radiología a las 24-72 horas no determina un cambio de clasificación SDRA ni un mayor riesgo de fracaso.
8. La VNI es efectiva en el tratamiento del paciente inmunocompetente con SDRA leve demostrando una adecuada tasa de éxito (78%).
9. Efectividad y factores pronósticos en la cohorte general según edad:
 - La efectividad de la VNI en la cohorte general aumenta con la edad:
Menores de 36 meses: 65%. Mayores de 36 meses: 84%
 - Los factores pronósticos al analizar la muestra son la FC y el cociente SF a las 2h independientemente de la edad.
10. Se ha propuesto un árbol de decisión diagnóstica-terapéutica en función del cociente SF y la clasificación SDRA en la cohorte general a estudio.
11. La técnica es segura, siendo su morbilidad baja y muy leve y la mortalidad asociada a la VNI nula.

8. RESUMEN

8. RESUMEN

El uso de la ventilación no invasiva en pacientes con fracaso respiratorio hipoxémico debido a neumonía es controvertido y se ha asociado a elevadas tasas de fracaso en relación a otros tipos de fracaso. Se ha ligado su eficacia en ocasiones con pacientes inmunodeprimidos.

Algunos pacientes con neumonía desarrollarán como complicación SDRA, una potencial complicación que se ha asociado como una de las causas fundamentales y principales del fracaso de la ventilación no invasiva.

Dado que en la práctica habitual en la población pediátrica es inusual extraer gasometrías arteriales y el SDRA está infradiagnosticado por este motivo, recientemente se propuso en este sentido el cociente SF como una variable a tener en cuenta, capaz de aproximarse al PF. Dicho parámetro es fácilmente accesible, sencillo de calcular, objetivo entre diferentes observadores, estático y precoz, que puede monitorizarse de forma sencilla al ingreso y durante las primeras horas.

Se propone en una cohorte de pacientes con neumonía que reciben como tratamiento VNI inicial, identificar los factores predictores de fracaso o éxito. Así como identificar mediante el cociente SF si cumplen criterios diagnósticos de los diferentes tipos de SDRA (leve, moderado, grave), con el objetivo de detectar aquellos que fracasan más (SDRA moderado-grave).

Conclusiones: En una cohorte de pacientes no hipercápnicos diagnosticados de neumonía y moderadamente hipoxémicos [SF medio de $186 \pm 77,4$; IC (175-212); y mediana de FiO₂ al ingreso elevada (50%) con un 27% de los episodios clasificados a través del SF como SDRA (moderado-grave)] presentan una tasa global de éxito de la VNI del 77% a diferencia de lo descrito por varios autores. El cociente SF puede ser útil a la hora de detectar precozmente a pacientes con FRA hipoxémico que evolucionen a SDRA (principal causa de fracaso de la VNI). Tanto el SF como la FC a las 2h se identificaron como factores predictores de fracaso.

Resumen

Los valores del cociente SF en niños permiten clasificar (según la correlación por la fórmula matemática de Khemani *et al.*) a las dos horas de iniciada la VNI a los pacientes con FRA hipoxémicos según la clasificación SDRA para diferenciar aquellos más graves, donde poder anticiparnos en medidas más seguras y eficaces como la intubación. En la cohorte a estudio de pacientes diagnosticados de FRA hipoxémico (neumonía), el cociente SF a las 2h de iniciada la VNI presenta un valor predictor fiable para el fracaso de esta técnica. El cociente SF junto a la FC a las 2h fueron factores predictores independientes de fracaso de la VNI.

9. BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Newth CJ. Recognition and management of respiratory failure. *Pediatr Clin North Am.* 1979 Aug;26(3):617-43.
2. Teague WG. Noninvasive ventilation in the pediatric intensive care unit for children with acute respiratory failure. *Pediatr Pulmonol.* 2003 Jun;35(6):418-26.
3. Corrales Magin E, Pons-Odena M, López-Herce Cid J, Martín-Torres F, García Teresa MA, Medina Villanueva A, *et al.* Estudio epidemiológico de la ventilación no invasiva en las UCIP de España. . 2007;67:91,91-100.
4. Medina Villanueva A, Pons-Òdena M, Martín-Torres F. Resumen y algoritmos. . In: Ventilación no invasiva en Pediatría. 2ª ed. 2009: Ergon; 2009. p. 173,173-185.
5. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, *et al.* The american-european consensus conference on ARDS. definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 Mar;149(3 Pt 1):818-24.
6. Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, Fernandez-Segoviano P, Aramburu JA, Najera L, *et al.* Acute respiratory distress syndrome: Underrecognition by clinicians and diagnostic accuracy of three clinical definitions. *Crit Care Med.* 2005 Oct;33(10):2228-34.
7. Matthay MA, Zimmerman GA. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: Four decades of inquiry into pathogenesis and rational management. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2005 Oct;33(4):319-27.
8. Villar J, Perez-Mendez L, Lopez J, Belda J, Blanco J, Saralegui I, *et al.* An early PEEP/FiO₂ trial identifies different degrees of lung injury in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Oct 15;176(8):795-804.
9. Phua J, Stewart TE, Ferguson ND. Acute respiratory distress syndrome 40 years later: Time to revisit its definition. *Crit Care Med.* 2008 Oct;36(10):2912-21.
10. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, *et al.* Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA.* 2012 Jun 20;307(23):2526-33.

Bibliografía

11. de Jonge E, Peelen L, Keijzers PJ, Joore H, de Lange D, van der Voort PH, *et al.* Association between administered oxygen, arterial partial oxygen pressure and mortality in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care.* 2008;12(6):R156.
12. Flori HR, Glidden DV, Rutherford GW, Matthay MA. Pediatric acute lung injury: Prospective evaluation of risk factors associated with mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 May 1;171(9):995-1001.
13. Antonelli M, Conti G, Moro ML, Esquinas A, Gonzalez-Diaz G, Confalonieri M, *et al.* Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: A multi-center study. *Intensive Care Med.* 2001 Nov;27(11):1718-28.
14. Sud S, Friedrich JO, Taccone P, Polli F, Adhikari NK, Latini R, *et al.* Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: Systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2010 Apr;36(4):585-99.
15. Casabella C, Murias G. Fisiopatología del síndrome de dificultad respiratoria aguda. In: Ventilación mecánica. Libro del comité de neumonología crítica de la SATI. 2^a ed. ; 2010. p. 163-4.
16. Pfenninger J, Gerber A, Tschappeler H, Zimmermann A. Adult respiratory distress syndrome in children. *J Pediatr.* 1982 Sep;101(3):352-7.
17. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1988 Sep;138(3):720-3.
18. Villar J, Kacmarek RM. The american-european consensus conference definition of the acute respiratory distress syndrome is dead, long live positive end-expiratory pressure! *Med Intensiva.* 2012 Nov;36(8):571-5.
19. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. the acute respiratory distress syndrome network. *N Engl J Med.* 2000 May 4;342(18):1301-8.
20. Miller MP, Sagy M. Pressure characteristics of mechanical ventilation and incidence of pneumothorax before and after the implementation of protective lung strategies in the management of pediatric patients with severe ARDS. *Chest.* 2008 Nov;134(5):969-73.

Bibliografía

21. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Hayden DL, Schoenfeld DA, Ware LB, *et al.* Comparison of the SpO₂/FiO₂ ratio and the paO₂/FiO₂ ratio in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest*. 2007 Aug;132(2):410-7.
22. Davis SL, Furman DP, Costarino AT, Jr. Adult respiratory distress syndrome in children: Associated disease, clinical course, and predictors of death. *J Pediatr*. 1993 Jul;123(1):35-45.
23. Desai SR. Acute respiratory distress syndrome: Imaging of the injured lung. *Clin Radiol*. 2002 Jan;57(1):8-17.
24. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, *et al.* Epidemiology and outcome of acute lung injury in european intensive care units, results from the ALIVE study. *Intensive Care Med*. 2004 Jan;30(1):51-61.
25. Bersten AD, Edibam C, Hunt T, Moran J, Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three australian states. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Feb 15;165(4):443-8.
26. Dahlem P, van Aalderen WM, Bos AP. Pediatric acute lung injury. *Paediatr Respir Rev*. 2007 Dec;8(4):348-62.
27. Lopez-Fernandez Y, Azagra AM, de la Oliva P, Modesto V, Sanchez JI, Parrilla J, *et al.* Pediatric acute lung injury epidemiology and natural history study: Incidence and outcome of the acute respiratory distress syndrome in children. *Crit Care Med*. 2012 Dec;40(12):3238-45.
28. Erickson S, Schibler A, Numa A, Nuthall G, Yung M, Pascoe E, *et al.* Acute lung injury in pediatric intensive care in australia and new zealand: A prospective, multicenter, observational study. *Pediatr Crit Care Med*. 2007 Jul;8(4):317-23.
29. Kneyber MC, Brouwers AG, Caris JA, Chedamni S, Plotz FB. Acute respiratory distress syndrome: Is it underrecognized in the pediatric intensive care unit? *Intensive Care Med*. 2008 Apr;34(4):751-4.
30. Yu WL, Lu ZJ, Wang Y, Shi LP, Kuang FW, Qian SY, *et al.* The epidemiology of acute respiratory distress syndrome in pediatric intensive care units in China. *Intensive Care Med*. 2009 Jan;35(1):136-43.
31. Zimmerman JJ, Akhtar SR, Caldwell E, Rubenfeld GD. Incidence and outcomes of pediatric acute lung injury. *Pediatrics*. 2009 Jul;124(1):87-95.

Bibliografía

32. Timmons OD, Dean JM, Vernon DD. Mortality rates and prognostic variables in children with adult respiratory distress syndrome. *J Pediatr*. 1991 Dec;119(6):896-9.
33. Farias JA, Frutos-Vivar F, Casado Flores J, Siaba A, Retta A, Fernandez A, *et al*. Factors associated with the prognosis of mechanically ventilated infants and children. an international study. *Med Intensiva*. 2006 Dec;30(9):425-31.
34. Schettino G, Altobelli N, Kacmarek RM. Noninvasive positive-pressure ventilation in acute respiratory failure outside clinical trials: Experience at the Massachusetts general hospital. *Crit Care Med*. 2008 Feb;36(2):441-7.
35. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D. Role of noninvasive ventilation in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: A proportion meta-analysis. *Respir Care*. 2010 Dec;55(12):1653-60.
36. Essouri S, Chevret L, Durand P, Haas V, Fauroux B, Devictor D. Noninvasive positive pressure ventilation: Five years of experience in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*. 2006 Jul;7(4):329-34.
37. Yoshida Y, Takeda S, Akada S, Hongo T, Tanaka K, Sakamoto A. Factors predicting successful noninvasive ventilation in acute lung injury. *J Anesth*. 2008;22(3):201-6.
38. Thomas NJ, Shaffer ML, Willson DF, Shih MC, Curley MA. Defining acute lung disease in children with the oxygenation saturation index. *Pediatr Crit Care Med*. 2010 Jan;11(1):12-7.
39. Guyton AC, Hall JE. Insuficiencia respiratoria: Fisiopatología, diagnóstico, oxigenoterapia. In: *Tratado de Fisiología Médica*. Guyton . 9ª ed. A.C, Hall J.E; 1996. p. 579,579-588.
40. Clerboux T, Detry B, Reynaert M, Frans A. Right shift of the oxyhemoglobin dissociation curve in acute respiratory distress syndrome. *Pathol Biol (Paris)*. 1997 Apr;45(4):269-73.
41. Marraro GA. SpO₂/FiO₂ vs paO₂/FiO₂: Are we ready to establish less invasive indicators for early diagnosis of acute respiratory distress syndrome? *Pediatr Crit Care Med*. 2010 Jan;11(1):143-4.
42. Lobete Prieto C, Medina Villanueva A, Modesto I Alapont V, Rey Galan C, Mayordomo-Colunga J, los Arcos Solas M. Prediction of PaO₂(2)/FiO₂(2) ratio from

Bibliografía

- SpO₂/FiO₂ ratio adjusted by transcutaneous CO₂ measurement in critically ill children. *An Pediatr (Barc)*. 2011 Feb;74(2):91-6.
43. Rodriguez-Roisin R, Roca J. Mechanisms of hypoxemia. In: Pinsky MR, Brochard L, Mancebo J, editors. *Applied Physiology in Intensive Care Medicine*. ; 2006. p. 25,25-27.
 44. Perez-Padilla JR. Altitude, the ratio of paO₂ to fraction of inspired oxygen, and shunt: Impact on the assessment of acute lung injury. *Arch Bronconeumol*. 2004 Oct;40(10):459-62.
 45. Casado Flores J. Capítulo 34. Métodos de medida de la oxigenación. gases. P_xO₂. capnografía. . In: Casado Flores J, Serrano A, editors. *Urgencias y tratamiento del niño grave. Síntomas guía. Técnicas de cuidados intensivos*. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2007.
 46. Cheifetz I, Venkataraman S, Hamel D. Respiratory monitoring. Part three. critical care organ systems. section I: Respiratory disease. . In: Nichols D, editor. Chapter 42. *Roger's Textbook of Pediatric Intensive Care*. 4th ed.; 2008. p. 665.
 47. Severinghaus JW. Simple, accurate equations for human blood O₂ dissociation computations. *J Appl Physiol*. 1979 Mar;46(3):599-602.
 48. Khemani RG, Patel NR, Bart RD, 3rd, Newth CJ. Comparison of the pulse oximetric saturation/fraction of inspired oxygen ratio and the paO₂/fraction of inspired oxygen ratio in children. *Chest*. 2009 Mar;135(3):662-8.
 49. Khemani RG, Thomas NJ, Venkatachalam V, Scimeme JP, Berutti T, Schneider JB, *et al*. Comparison of SpO₂ to paO₂ based markers of lung disease severity for children with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2012 Apr;40(4):1309-16.
 50. Antonelli M, Conti G, Esquinas A, Montini L, Maggiore SM, Bello G, *et al*. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2007 Jan;35(1):18-25.
 51. Spada C, Gandhi R, Patel SR, Nuccio P, Weinhouse GL, Lee PS. Oxygen saturation/fraction of inspired oxygen ratio is a simple predictor of noninvasive positive pressure ventilation failure in critically ill patients. *J Crit Care*. 2011 Oct;26(5):510-6.

Bibliografía

52. Mayordomo-Colunga J, Medina Villanueva A, García López M, Floretta I, Madurga Revilla P, Gaboli M, *et al.* Cociente saturación hemoglobina/FiO₂ como predictor de fracaso de la ventilación no invasiva postextubación: Estudio multicéntrico preliminar. 2010 XXV Reunión de la SECIP.
53. Mayordomo-Colunga J, Medina Villanueva A, Pons-Odena M, Solana García MJ, González Calvar A, López Fernández Y, *et al.* Cociente saturación de hemoglobina/FiO₂ como predictor de éxito de la ventilación no invasiva: Estudio multicéntrico preliminar. XXV Reunión de la SECIP.
54. Palanca D, Pons-Odena M, Esteban E, Palomeque A. Predictive value for NIV failure of pulse oximetric hemoglobin saturation/fraction inspired oxygen (SF) ratio in patients diagnosed with pneumonia and treated with NIV. 2010 10th European Conference on Pediatric and Neonatal Ventilation (ESPNIC). Montreux. Switzerland. April 28- May 1, 2010.
55. Palanca D, Pons-Odena M, Esteban E, Palomeque A. Valor predictivo de fracaso de la ventilación no invasiva mediante el cociente saturación hemoglobina/FiO₂. 2010 13-15 de Mayo de 2010, XXV Reunión de la SECIP.
56. Lobete C, Medina A, Rey C, Mayordomo-Colunga J, Concha A, Menendez S. Correlation of oxygen saturation as measured by pulse oximetry/fraction of inspired oxygen ratio with paO₂/fraction of inspired oxygen ratio in a heterogeneous sample of critically ill children. *J Crit Care.* 2013 Feb 7.
57. Mayordomo-Colunga J, Pons-Odena M, Lopez Y, Jose Solana M, Rey C, Martinez-Cambor P, *et al.* Predicting non-invasive ventilation failure in children from the SpO₂/FiO₂ (SF) ratio. *Intensive Care Med.* 2013 Jun;39(6):1095-103.
58. Pons-Odena M. Análisis de la efectividad de la ventilación no invasiva en el paciente pediátrico con insuficiencia respiratoria aguda [dissertation]. Barcelona: Universitat de Barcelona, Departamento de Obstetricia y Ginecología. Pediatría. Radiología y Medicina Física, Anatomía. Hospital Sant Joan Déu, Esplugues de Llobregat; 2013. (<http://hdl.handle.net/10803/126115>)
59. Miranda MC, Lopez-Herce J, Martinez MC, Carrillo A. Relationship between paO₂/FiO₂ and SATO₂/FiO₂ with mortality and duration of admission in critically ill children. *An Pediatr (Barc).* 2012 Jan;76(1):16-22.

Bibliografía

60. Leteurtre S, Dupre M, Dorkenoo A, Lampin ME, Leclerc F. Assessment of the pediatric index of mortality 2 with the $pao(2)/Fio(2)$ ratio derived from the $spo(2)/Fio(2)$ ratio: A prospective pilot study in a french pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*. 2011 Jul;12(4):e184-6.
61. Ghuman AK, Newth CJ, Khemani RG. The association between the end tidal alveolar dead space fraction and mortality in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med*. 2012 Jan;13(1):11-5.
62. Calabro JM, Prittie JE, Palma DA. Preliminary evaluation of the utility of comparing SpO_2 /FiO_2 and paO_2 /FiO_2 ratios in dogs. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 2013 May-Jun;23(3):280-5.
63. Rey Galan C, Pons-Odena M, Mayordomo-Colunga J, los Arcos Solas M. Historia de los métodos no invasivos de ayuda a la ventilación.uso clínico en españa.. In: Medina Villanueva A, Pons-Odena M, Martínón-Torres F, editors. Ventilación no invasiva en Pediatría. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2009. p. 3,3-5.
64. Concha Torre A, Medina Villanueva A, Pons-Odena M, Martínón-Torres F. Interfases. In: Medina Villanueva A, Pons-Odena M, Martínón-Torres F, editors. Ventilación no invasiva en pediatría. Madrid: Ergon; 2009. p. 27,27-32.
65. Menendez Cuervo S, Medina Villanueva A, Martínón-Torres F, Rey Galan C. Respiradores de ventilación no invasiva. In: Medina Villanueva A, Pons-Odena M, Martínón-Torres F, editors. Ventilación no invasiva en pediatría. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2009. p. 40,40-45.
66. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967 Aug 12;2(7511):319-23.
67. Abou-Shala N, Meduri U. Noninvasive mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 1996 Apr;24(4):705-15.
68. Antonelli M, Conti G, Bui M, Costa MG, Lappa A, Rocco M, *et al*. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: A randomized trial. *JAMA*. 2000 Jan 12;283(2):235-41.
69. Antonelli M, Conti G, Rocco M, Bui M, De Blasi RA, Vivino G, *et al*. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 1998 Aug 13;339(7):429-35.

Bibliografía

70. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA, *et al.* Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA*. 1996 Jan 10;275(2):134-41.
71. The aetiology, management and outcome of severe community-acquired pneumonia on the intensive care unit. the british thoracic society research committee and the public health laboratory service. *Respir Med*. 1992 Jan;86(1):7-13.
72. Leeper KV, Jr, Torres A. Community-acquired pneumonia in the intensive care unit. *Clin Chest Med*. 1995 Mar;16(1):155-71.
73. Restrepo MI, Anzueto A. Severe community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin North Am*. 2009 Sep;23(3):503-20.
74. Leroy O, Georges H, Beuscart C, Guery B, Coffinier C, Vandebussche C, *et al.* Severe community-acquired pneumonia in ICUs: Prospective validation of a prognostic score. *Intensive Care Med*. 1996 Dec;22(12):1307-14.
75. Moine P, Vercken JB, Chevret S, Chastang C, Gajdos P. Severe community-acquired pneumonia. etiology, epidemiology, and prognosis factors. french study group for community-acquired pneumonia in the intensive care unit. *Chest*. 1994 May;105(5):1487-95.
76. Pancera CF, Hayashi M, Fregnani JH, Negri EM, Deheinzelin D, de Camargo B. Noninvasive ventilation in immunocompromised pediatric patients: Eight years of experience in a pediatric oncology intensive care unit. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008 Jul;30(7):533-8.
77. Confalonieri M, Potena A, Carbone G, Porta RD, Tolley EA, Umberto Meduri G. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Nov;160(5 Pt 1):1585-91.
78. Demoule A, Girou E, Richard JC, Taille S, Brochard L. Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation. *Intensive Care Med*. 2006 Nov;32(11):1756-65.
79. Carrillo A, Gonzalez-Diaz G, Ferrer M, Martinez-Quintana ME, Lopez-Martinez A, Llamas N, *et al.* Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2012 Mar;38(3):458-66.

Bibliografía

80. Ferrer M, Cosentini R, Nava S. The use of non-invasive ventilation during acute respiratory failure due to pneumonia. *Eur J Intern Med.* 2012 Jul;23(5):420-8.
81. Carron M, Freo U, Zorzi M, Ori C. Predictors of failure of noninvasive ventilation in patients with severe community-acquired pneumonia. *J Crit Care.* 2010 Sep;25(3):540.e9,540.14.
82. Demoule A, Girou E, Richard JC, Taille S, Brochard L. Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation. *Intensive Care Med.* 2006 Nov;32(11):1756-65.
83. Meduri GU, Turner RE, Abou-Shala N, Wunderink R, Tolley E. Noninvasive positive pressure ventilation via face mask. first-line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. *Chest.* 1996 Jan;109(1):179-93.
84. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, Gonzalez G, Alarcon A, Torres A. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: A randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Dec 15;168(12):1438-44.
85. Benhamou D, Girault C, Faure C, Portier F, Muir JF. Nasal mask ventilation in acute respiratory failure. experience in elderly patients. *Chest.* 1992 Sep;102(3):912-7.
86. Schonhofer B, Kuhlen R, Neumann P, Westhoff M, Berndt C, Sitter H. Non-invasive ventilation as treatment for acute respiratory insufficiency. essentials from the new S3 guidelines. *Anaesthesist.* 2008 Nov;57(11):1091-102.
87. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, *et al.* Infectious diseases society of America/American thoracic society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007 Mar 1;44 Suppl 2:S27-72.
88. Domenighetti G, Gayer R, Gentilini R. Noninvasive pressure support ventilation in non-COPD patients with acute cardiogenic pulmonary edema and severe community-acquired pneumonia: Acute effects and outcome. *Intensive Care Med.* 2002 Sep;28(9):1226-32.
89. Confalonieri M, Calderini E, Terraciano S, Chidini G, Celeste E, Puccio G, *et al.* Noninvasive ventilation for treating acute respiratory failure in AIDS patients with pneumocystis carinii pneumonia. *Intensive Care Med.* 2002 Sep;28(9):1233-8.

Bibliografía

90. Rimensberger PC. Noninvasive pressure support ventilation for acute respiratory failure in children. *Schweiz Med Wochenschr.* 2000 Dec 9;130(49):1880-6.
91. Shah PS, Ohlsson A, Shah JP. Continuous negative extrathoracic pressure or continuous positive airway pressure for acute hypoxemic respiratory failure in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;(1)(1):CD003699.
92. Yanez LJ, Yunge M, Emilfork M, Lapadula M, Alcantara A, Fernandez C, *et al.* A prospective, randomized, controlled trial of noninvasive ventilation in pediatric acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med.* 2008 Sep;9(5):484-9.
93. Dohna-Schwake C, Stehling F, Tschiedel E, Wallot M, Mellies U. Non-invasive ventilation on a pediatric intensive care unit: Feasibility, efficacy, and predictors of success. *Pediatr Pulmonol.* 2011 Nov;46(11):1114-20.
94. Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet.* 2009 Jul 18;374(9685):250-9.
95. Dobyens E, Carpenter T, Durmowicz A, Stenmark K. Acute respiratory failure. In: Chernick V, Boat T, Wilnott R, Bush A, editors. *Kendig's disorder of the respiratory tract in children.* 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2006. p. 224,224-242.
96. Andrews J, Nadjm B, Gant V, Shetty N. Community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med.* 2003 May;9(3):175-80.
97. Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, Hill NS. Does noninvasive positive pressure ventilation improve outcome in acute hypoxemic respiratory failure? A systematic review. *Crit Care Med.* 2004 Dec;32(12):2516-23.
98. Nunes P, Abadeso C, Almeida E, Silvestre C, Loureiro H, Almeida H. Non invasive ventilation in a pediatric intensive care unit. *Acta Med Port.* 2010 May-Jun;23(3):399-404.
99. Fortenberry JD, Del Toro J, Jefferson LS, Evey L, Haase D. Management of pediatric acute hypoxemic respiratory insufficiency with bilevel positive pressure (BiPAP) nasal mask ventilation. *Chest.* 1995 Oct;108(4):1059-64.
100. Padman R, Lawless ST, Kettrick RG. Noninvasive ventilation via bilevel positive airway pressure support in pediatric practice. *Crit Care Med.* 1998 Jan;26(1):169-73.
101. Brochard L. Mechanical ventilation: Invasive versus noninvasive. *Eur Respir J Suppl.* 2003 Nov;47:31s-7s.

Bibliografía

102. Mayordomo-Colunga J, Medina A, Rey C, Los Arcos M, Concha A, Menendez S. Success and failure predictors of non-invasive ventilation in acute bronchiolitis. *An Pediatr (Barc)*. 2009 Jan;70(1):34-9.
103. Bernet V, Hug MI, Frey B. Predictive factors for the success of noninvasive mask ventilation in infants and children with acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med*. 2005 Nov;6(6):660-4.
104. James CS, Hallewell CP, James DP, Wade A, Mok QQ. Predicting the success of non-invasive ventilation in preventing intubation and re-intubation in the paediatric intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2011 Dec;37(12):1994-2001.
105. Munoz-Bonet JI, Flor-Macian EM, Brines J, Rosello-Millet PM, Cruz Llopis M, Lopez-Prats JL, *et al*. Predictive factors for the outcome of noninvasive ventilation in pediatric acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med*. 2010 Nov;11(6):675-80.
106. Mayordomo-Colunga J, Medina A, Rey C, Diaz JJ, Concha A, Los Arcos M, *et al*. Predictive factors of non invasive ventilation failure in critically ill children: A prospective epidemiological study. *Intensive Care Med*. 2009 Mar;35(3):527-36.
107. Lum LC, Abdel-Latif ME, de Bruyne JA, Nathan AM, Gan CS. Noninvasive ventilation in a tertiary pediatric intensive care unit in a middle-income country. *Pediatr Crit Care Med*. 2011 Jan;12(1):e7-13.
108. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Arabi Y, Apezteguia C, Gonzalez M, *et al*. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med*. 2004 Jun 10;350(24):2452-60.
109. Nava S, Navalesi P, Conti G. Time of non-invasive ventilation. *Intensive Care Med*. 2006 Mar;32(3):361-70.
110. Pons-Odena M, Escribá de la Fuente, A., Cambra Lasaosa F, Segura Matute S, Palomeque Rico A, Modesto V. Non-invasive ventilation in bronchiolitis: Analysis according to a chronologic classification. . 2012 Tuesday, February 19, 2013;1(Journal of Pediatric Intensive Care Number 4):193-200.
111. Mayordomo-Colunga J, Medina A, Rey C, Concha A, Menendez S, Los Arcos M, *et al*. Non invasive ventilation after extubation in paediatric patients: A preliminary study. *BMC Pediatr*. 2010 May 5;10:29.

Bibliografía

112. Munoz-Bonet JI, Flor-Macian EM, Rosello PM, Llopis MC, Lizondo A, Lopez-Prats JL, *et al.* Noninvasive ventilation in pediatric acute respiratory failure by means of a conventional volumetric ventilator. *World J Pediatr.* 2010 Nov;6(4):323-30.
113. Velasco Arnaiz E, Cambra Lasaosa FJ, Hernandez Platero L, Millan Garcia Del Real N, Pons-Odena M. Is a nasopharyngeal tube effective as interface to provide bi-level noninvasive ventilation? *Respir Care.* 2014 Apr;59(4):510-7.
114. Ochoa Sangrador C, Gonzalez de Dios J, Grupo de Revision del Proyecto aBREVIADo (BRonquiolitis-Estudio de Variabilidad, Idoneidad y Adecuacion). Consensus conference on acute bronchiolitis (VI): Prognosis of acute bronchiolitis. review of scientific evidence. *An Pediatr (Barc).* 2010 May;72(5):354.e1,354.e34.
115. Vianello A, Bevilacqua M, Arcaro G, Gallan F, Serra E. Non-invasive ventilatory approach to treatment of acute respiratory failure in neuromuscular disorders. A comparison with endotracheal intubation. *Intensive Care Med.* 2000 Apr;26(4):384-90.
116. Niranjana V, Bach JR. Noninvasive management of pediatric neuromuscular ventilatory failure. *Crit Care Med.* 1998 Dec;26(12):2061-5.
117. Piastra M, Antonelli M, Caresta E, Chiaretti A, Polidori G, Conti G. Noninvasive ventilation in childhood acute neuromuscular respiratory failure: A pilot study. *Respiration.* 2006;73(6):791-8.
118. Meert AP, Berghmans T, Hardy M, Markiewicz E, Sculier JP. Non-invasive ventilation for cancer patients with life-support techniques limitation. *Support Care Cancer.* 2006 Feb;14(2):167-71.
119. Nava S, Cuomo AM. Acute respiratory failure in the cancer patient: The role of non-invasive mechanical ventilation. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2004 Aug;51(2):91-103.
120. Noizet-Yverneau O, Leclerc F, Bednarek N, Santerne B, Akhavi A, Pomedio M, *et al.* Noninvasive mechanical ventilation in paediatric intensive care units: Which indications in 2010? *Ann Fr Anesth Reanim.* 2010 Mar;29(3):227-32.
121. Baillard C, Fosse JP, Sebbane M, Chanques G, Vincent F, Courouble P, *et al.* Noninvasive ventilation improves preoxygenation before intubation of hypoxic patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Jul 15;174(2):171-7.

Bibliografía

122. Marcin JP, Pollack MM. Review of the methodologies and applications of scoring systems in neonatal and pediatric intensive care. *Pediatr Crit Care Med*. 2000 Jul;1(1):20-7.
123. Marcin JP, Pollack MM. Review of the acuity scoring systems for the pediatric intensive care unit and their use in quality improvement. *J Intensive Care Med*. 2007 May-Jun;22(3):131-40.
124. Gunning K, Rowan K. ABC of intensive care: Outcome data and scoring systems. *BMJ*. 1999 Jul 24;319(7204):241-4.
125. García García S. Calidad asistencial y su valoración en UCIP. In: Ruza F, editor. *Sistemas de valoración del paciente crítico. Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos*. 3rd ed. Madrid: Norma-Capitel; 2003. p. 55,55-60.
126. Boyd O, Grounds M. Can standardized mortality ratio be used to compare quality of intensive care unit performance? *Crit Care Med*. 1994 Oct;22(10):1706-9.
127. Wood DW, Downes JJ, Lecks HI. A clinical scoring system for the diagnosis of respiratory failure. preliminary report on childhood status asthmaticus. *Am J Dis Child*. 1972 Mar;123(3):227-8.
128. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis*. 1991 May;143(5 Pt 1):1121-9.
129. Hammer J, Numa A, Newth CJ. Acute respiratory distress syndrome caused by respiratory syncytial virus. *Pediatr Pulmonol*. 1997 Mar;23(3):176-83.
130. Khemani RG, Conti D, Alonzo TA, Bart RD,3rd, Newth CJ. Effect of tidal volume in children with acute hypoxemic respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2009 Aug;35(8):1428-37.
131. Kuttig M, Zobel G, Grubbauer HM, Trop M. A clinical score system for children with ARDS. *Anaesthesist*. 1991 May;40(5):282-6.
132. Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med*. 1988 Nov;16(11):1110-6.
133. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. PRISM III: An updated pediatric risk of mortality score. *Crit Care Med*. 1996 May;24(5):743-52.

Bibliografía

134. Slater A, Shann F, Pearson G, Paediatric Index of Mortality (PIM) Study Group. PIM2: A revised version of the paediatric index of mortality. *Intensive Care Med.* 2003 Feb;29(2):278-85.
135. Casado Flores J, Serrano A. Anexo I. urgencias y tratamiento del niño grave. In: 2^a ed. Madrid: Ergon; 2006. p. 1479.
136. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008 Jun;36(5):309-32.
137. Woodhead M, Torres A. Definition and classification of community-acquired and nosocomial pneumonias. In: Torres A, Woodhead M, editors. *Pneumonia*. Sheffield. ed. UK: European Respiratory Society Journals; 1997. p. 1-12.
138. Carlton T, Anthonisen N. A guide for judicious use of oxygen in critical illness. . *1992;7:1744-57.*
139. L'Her E, Deye N, Lellouche F, Taille S, Demoule A, Fraticelli A, *et al.* Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Nov 1;172(9):1112-8.
140. Penuelas O, Frutos-Vivar F, Esteban A. Noninvasive positive-pressure ventilation in acute respiratory failure. *CMAJ.* 2007 Nov 6;177(10):1211-8.
141. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, *et al.* Acute respiratory distress syndrome: The berlin definition. *JAMA.* 2012 Jun 20;307(23):2526-33.
142. Thille AW, Contou D, Fragnoli C, Cordoba-Izquierdo A, Boissier F, Brun-Buisson C. Non-invasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure: Intubation rate and risk factors. *Crit Care.* 2013 Nov 11;17(6):R269.
143. Abadesso C, Nunes P, Silvestre C, Matias E, Loureiro H, Almeida H. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure in children. *Pediatr Rep.* 2012 Apr 2;4(2):e16.
144. Joshi G, Tobias JD. A five-year experience with the use of BiPAP in a pediatric intensive care unit population. *J Intensive Care Med.* 2007 Jan-Feb;22(1):38-43.
145. Pons-Odena M, Cambra Lasaosa FJ, Sociedad Espanola de Cuidados Intensivos Pediatricos. Mechanical ventilation in pediatrics (III). weaning, complications and

Bibliografía

- other types of ventilation. noninvasive ventilation. *An Pediatr (Barc)*. 2003 Aug;59(2):165-72.
146. Clouzeau B, Bui HN, Vargas F, Grenouillet-Delacre M, Guilhon E, Gruson D, *et al*. Target-controlled infusion of propofol for sedation in patients with non-invasive ventilation failure due to low tolerance: A preliminary study. *Intensive Care Med*. 2010 Oct;36(10):1675-80.
147. Bohnhorst B, Peter CS, Poets CF. Pulse oximeters' reliability in detecting hypoxemia and bradycardia: Comparison between a conventional and two new generation oximeters. *Crit Care Med*. 2000 May;28(5):1565-8.
148. Lorente Acosta M. Oxigenoterapia. In: López-Herce J, Calvo C, Baltodano A, Rey Galan C, Rodríguez Núñez A, Lorente M, editors. *Manual de Cuidados Intensivos*. Madrid: Publimed; 2010. p. 696,696-702.
149. Martínez González M, Sánchez Villegas A, Faulín Fajardo J. *Bioestadística amigable*. 2ªed ed. Madrid: Díaz de Santos; 2006.
150. Haynes R, Sackett D, Guyatt G, Tugwell P. Clinical epidemiology how to do clinical practice research.. In: Haynes R, editor. *Evaluating diagnostic test*. 3rd ed. United States: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 285-6.
151. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: A nonparametric approach. *Biometrics*. 1988 Sep;44(3):837-45.
152. Dean JM, Wetzel RC, Rogers MC. Arterial blood gas derived variables as estimates of intrapulmonary shunt in critically ill children. *Crit Care Med*. 1985 Dec;13(12):1029-33.
153. Thia LP, McKenzie SA, Blyth TP, Minasian CC, Kozłowska WJ, Carr SB. Randomised controlled trial of nasal continuous positive airways pressure (CPAP) in bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 2008 Jan;93(1):45-7.
154. Lellouche F. Noninvasive ventilation in patients with hypoxemic acute respiratory failure. *Curr Opin Crit Care*. 2007 Feb;13(1):12-9.
155. Girault C, Briel A, Hellot MF, Tamion F, Woinet D, Leroy J, *et al*. Noninvasive mechanical ventilation in clinical practice: A 2-year experience in a medical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2003 Feb;31(2):552-9.

Bibliografía

156. Wood KA, Lewis L, Von Harz B, Kollef MH. The use of noninvasive positive pressure ventilation in the emergency department: Results of a randomized clinical trial. *Chest*. 1998 May;113(5):1339-46.
157. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, *et al*. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 2001 Feb 15;344(7):481-7.
158. Pandharipande PP, Shintani AK, Hagerman HE, St Jacques PJ, Rice TW, Sanders NW, *et al*. Derivation and validation of SpO₂/FiO₂ ratio to impute for PaO₂/FiO₂ ratio in the respiratory component of the sequential organ failure assessment score. *Crit Care Med*. 2009 Apr;37(4):1317-21.
159. Munoz-Bonet JI, Flor-Macian EM, Rosello PM, Llopis MC, Lizondo A, Lopez-Prats JL, *et al*. Noninvasive ventilation in pediatric acute respiratory failure by means of a conventional volumetric ventilator. *World J Pediatr*. 2010 Nov;6(4):323-30.
160. Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Rollins NK, Duffy LB, Ziegler T, *et al*. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics*. 2004 Apr;113(4):701-7.
161. Pons-Odena M, Palanca D, Modesto V, Esteban E, González-Lamuño D, Carreras R, *et al*. SpO₂/FiO₂ as a predictor of non-invasive ventilation failure in children with hypoxemic respiratory insufficiency. 2013;2 (*Journal of Pediatric Intensive Care*):111–119.
162. Champion A, Huvenne H, Leteurtre S, Noizet O, Binoche A, Diependaele JF, *et al*. Non-invasive ventilation in infants with severe infection presumably due to respiratory syncytial virus: Feasibility and failure criteria. *Arch Pediatr*. 2006 Nov;13(11):1404-9.
163. Larrar S, Essouri S, Durand P, Chevret L, Haas V, Chabernaude JL, *et al*. Effects of nasal continuous positive airway pressure ventilation in infants with severe acute bronchiolitis. *Arch Pediatr*. 2006 Nov;13(11):1397-403.
164. De Luca D, Piastra M, Chidini G, Tissieres P, Calderini E, Essouri S, *et al*. The use of the berlin definition for acute respiratory distress syndrome during infancy and early childhood: Multicenter evaluation and expert consensus. *Intensive Care Med*. 2013 Dec;39(12):2083-91.

Bibliografía

165. Freishtat RJ, Mojgani B, Mathison DJ, Chamberlain JM. Toward early identification of acute lung injury in the emergency department. *J Investig Med*. 2007 Dec;55(8):423-9.
166. Bonmarchand G, Girault C. Acute respiratory failure in patients with chronic respiratory insufficiency. *Rev Prat*. 2001 May 31;51(10):1094-100.
167. Medina Villanueva A, Prieto Espunes S, Los Arcos Solas M, Rey Galan C, Concha Torre A, Menendez Cuervo S, *et al*. Noninvasive ventilation in a pediatric intensive care unit. *An Pediatr (Barc)*. 2005 Jan;62(1):13-9.
168. Soto R, Maquilón C, Saldías F. Noninvasive ventilation in patients with acute lung injury and hypoxemic respiratory failure. VII Consenso Chileno de Ventilación no invasiva *Rev Chil Enf Respir* 2008; 24: 215-218. 2008;24(*Rev Chil Enf Respir*):215,215-218.
169. Van de Louw A, Cracco C, Cerf C, Harf A, Duvaldestin P, Lemaire F, *et al*. Accuracy of pulse oximetry in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2001 Oct;27(10):1606-13.
170. Lopez YM, Pilar FJ, Medina JA, Lopez-Herce J, Pons-Odena M, Balcells J, *et al*. Courses on mechanical ventilation in pediatrics: First experience in Spain. *Pediatr Pulmonol*. 2007 Nov;42(11):1072-7.
171. Medina A, Pons M, Martinon-Torres F. Non-invasive ventilation in pediatrics. 2nd ed. Madrid: Ergon; 2009.
172. Duelo Marcos M, Escribano Ceruelo E, González Serrano P. Capítulo XVI. 3: Neumonía adquirida en la comunidad y neumonías recurrentes. . In: Publimed, editor. *Manual práctico de pediatría en atención primaria*. 2ª ed. ; 2013. p. 1370-7.
173. Fernandez de Miguel S, Gaboli M, Gonzalez-Celador R, Gomez de Quero P, Murga Herrero V, Sanchez Granados JM, *et al*. Validation of the transcutaneous carbon dioxide tension measurements in critical paediatric patients. *An Pediatr (Barc)*. 2010 Mar;72(3):165-71.
174. López-Herce Cid J, Carrillo Álvarez A, Solana García MJ, García Figueruelo A. Enfermedad pulmonar aguda (EPA) y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). . In: López-Herce Cid J, Calvo Rey C, Baltodano Agüero A, Rey Galán C, Rodríguez Núñez A, Lorente Acosta M, editors. *Manual de cuidados intensivos pediátricos*. 3ª ed. Madrid: Publimed; 2009. p. 135,135-141.

Bibliografía

175. Curley MA, Arnold JH, Thompson JE, Fackler JC, Grant MJ, Fineman LD, *et al.* Clinical trial design--effect of prone positioning on clinical outcomes in infants and children with acute respiratory distress syndrome. *J Crit Care.* 2006 Mar;21(1):23,32; discussion 32-7.
176. Shann F, Pearson G, Slater A, Wilkinson K. Paediatric index of mortality (PIM): A mortality prediction model for children in intensive care. *Intensive Care Med.* 1997 Feb;23(2):201-7.
177. Medina Villanueva A, Prieto Españes S, Rey Galán C, Concha Torre A. Sistemas de valoración de gravedad.. In: López-Herce Cid J, Calvo Rey C, Baltodano Agüero A, Rey Galán C, Rodríguez Núñez A, Lorente Acosta M, editors. *Manual de cuidados intensivos pediátricos.* 3ª ed. Madrid: Publimed; 2009. p. 43,43-51.
178. Deerojanawong J, Prapphal N, Udomittipong K. PRISM score and factors predicting mortality of patients with respiratory failure in the pediatric intensive care unit. *J Med Assoc Thai.* 2001 Jun;84 Suppl 1:S68-75.
179. Prado F, Godoy MA, Godoy M, Boza ML. Pediatric non-invasive ventilation for acute respiratory failure in an intermediate care unit. *Rev Med Chil.* 2005 May;133(5):525-33.
180. Karbing DS, Kjaergaard S, Smith BW, Espersen K, Allerod C, Andreassen S, *et al.* Variation in the paO_2/FiO_2 ratio with FiO_2 : Mathematical and experimental description, and clinical relevance. *Crit Care.* 2007;11(6):R118.
181. Jolliet P, Abajo B, Pasquina P, Chevrolet JC. Non-invasive pressure support ventilation in severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2001 May;27(5):812-21.
182. Kacmarek RM. NIPPV: Patient-ventilator synchrony, the difference between success and failure? *Intensive Care Med.* 1999 Jul;25(7):645-7.
183. Medina Villanueva A, Pons-Odena M, Martín-Torres F. Análisis y factores predictivos del fracaso en la VNI. In: *Ventilación no invasiva en pediatría.* 2ª ed. Madrid: Ergon; 2009. p. 101.
184. Lobete Prieto C. Predicción del índice paO_2/FiO_2 a partir del índice SpO_2/FiO_2 en niños. Tesis Doctoral. Oviedo: Departamento de Medicina; 2011.
185. McConnochie KM. Bronchiolitis. what's in the name? *Am J Dis Child.* 1983 Jan;137(1):11-3.

Bibliografía

186. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. N Engl J Med. 2002 Feb 7;346(6):429-37.

10. ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recogida de datos del estudio multicéntrico nacional iniciado por la SECIP.

UCIP:

Etiqueta identificativa paciente

Fecha Nacimiento		Peso		kg	
Fecha ingreso UCIP		PRISM III			
Fecha alta UCIP		Horas totales de VNI			
Enfermedad de base	NO	Sí: Inmunodeficiencia Sepsis Cardiopatía congénita Enf. Neuromuscular Displasia broncopulmonar Enf. pulmonar restrictiva (escoliosis grave) Parálisis cerebral infantil Otros (especificar)		Causa de fracaso respiratorio: Neumonía Asma Bronquiolitis APNEAS Sí No Sí No SDRA Edema agudo de pulmón Laringitis Infección respiratoria (en patología crónica) Otros (especificar)	
Indicación VNI	Tipo 1 (hipoxémico) Tipo 2 (hipercápnico) Postextubación		IRA establecida (rescue NIV)		Causa uso VNI postextubación: 1. Neurológico-neuromuscular 2. Respiratorio 3. Post-cirugía cardiaca 4. Post-cirugía escoliosis grave 5. Otros (especificar)
Interfase	buconasal	Nasal	Tubo cortado nasofaringe	Nasal prongs	Facial total Helmet
Respirador	Vision	Carina	Giulia	Infant-flow	Convencional con módulo VNI Domiciliario Otro (especificar)
Modo ventilatorio	CPAP		S/T		Presión soporte (convencionales) A/C presión (convencionales)
Sedación	No		Sí: Fármaco/s		
Sonda gástrica	No		Sí		Horas a dieta absoluta:
Fracaso de VNI	No		Sí Hipoxemia Hipercapnia Apneas Selección inadecuada interfase Desincronía Aparición de contraindicación de VNI Inestabilidad hemodinámica Imposibilidad mantener vía aérea permeable Descenso nivel de conciencia 7. Otros (especificar)		
Mortalidad	No		Sí. Relacionada con uso de VNI: sí / no		

Anexos

DATOS VNI	Pre-VNI	VNI-1 h	VNI-2h	VNI -6 h	VNI-12 h	VNI-24 h
FiO ₂ (%)						
Sat O ₂ *						
Frec. respiratoria*						
Frec. cardíaca*						
Score Downes modif (asma y bronquiolitis)*						
CO ₂ transcutáneo*						
IPAP (cmH ₂ O)	VNIe IPAP					
EPAP (cmH ₂ O)	VNIe EPAP					
Interfase**						
Modo ventilatorio**						
Respirador**						
Tipo gases (A/V)#						
pH						
pO ₂ (mmHg)						
pCO ₂ (mmHg)						
Lactato (mmol/L)						

* Valores estables al menos 2 minutos, no durante llanto o agitación

**Rellenar únicamente si ha habido cambios de interfase, modo ventilatorio o del respirador a lo largo de la aplicación de la VNI.# Únicamente se realizará gasometría (venosa) justo antes de la aplicación de la VNI. Posteriormente las consideradas necesarias a criterio del médico responsable.

Anexo 3. CRITERIOS CDC. PARA NIÑOS <1 año de edad:

Empeoramiento del intercambio de gases (por ejemplo, desaturaciones de O₂, mayores requerimientos de oxígeno, o aumento de la demanda del ventilador) y al menos tres de los siguientes:

- Inestabilidad de la temperatura, sin otra causa reconocida
- Leucopenia (<4000/mm³) o leucocitosis (> 15.000/mm³) y desviación a la izquierda (> 10% formas en banda)
- Nueva aparición de esputo purulento, o cambio en las características del esputo, o el aumento de las secreciones respiratorias, o el aumento de necesidades de aspiración
- Apnea, taquipnea, aleteo nasal con retracción de la pared torácica, o quejido.
- Las sibilancias, estertores o roncus.
- Tos
- Bradicardia (<100 lpm) o taquicardia (> 170 lpm)

RADIOLOGÍA: Dos o más radiografías de tórax con al menos uno de los siguientes:

1-Nuevo o progresivo y persistente infiltrado. 2-Consolidación. 3-Cavitación. 4-Neumatoceles (< 1 año de edad). NOTA: En los pacientes sin enfermedad pulmonar o cardíaca subyacente (por ejemplo, SDRA, DBP, EAP, EPOC), una radiografía de tórax definitiva es aceptable.

CRITERIOS PARA NIÑOS > 1 o <12 años de edad, por lo menos tres de los siguientes:

- Fiebre (> 38.4°C o > 101,1 ° F) o hipotermia (<37°C o <97,7 ° F) sin otra causa reconocida
- Leucopenia (<4000/mm³) o leucocitosis (> 15.000/mm³)
- Nueva aparición de esputo purulento, o cambio en las características del esputo, o aumento de las secreciones respiratorias, o el aumento de necesidades de aspiración.
- Nueva aparición o empeoramiento de la tos o disnea, apnea, taquipnea.
- Estertores o ruidos respiratorios bronquiales.
- Empeoramiento del intercambio de gases (por ejemplo, desaturaciones de O₂ [por ejemplo, SO₂ <94%], mayores requerimientos de oxígeno, o aumento de la demanda de ventilación)

11. ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

a: Años

A/C P: Modo ventilatorio asistida/controlada de presión

AUC: “Area under the curve”. Área bajo la curva.

BLPAP: Bilevel positive pressure. Marca registrada por Respironics de presión positiva con dos niveles de presión

BLPAP: Presión positiva con dos niveles de presión

Cm: Centímetros

CPAP: Presión de distensión continua en la vía aérea.

CO₂: Dióxido de carbono

Cols.: Colaboradores

CPIS: “Clinical pulmonary infection score”.

EAP: Edema agudo de pulmón.

EPAP: Presión positiva espiratoria en vía aérea.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Fig.: Figura

FC: Frecuencia cardíaca.

FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno.

FR: Frecuencia respiratoria.

FRA: Fracaso respiratorio agudo.

HbO₂: Concentración de hemoglobina oxigenada en sangre arterial

HbR: Concentración de hemoglobina reducida en sangre arterial.

HbF: Hemoglobina fetal.

H₂O: Agua

HSJD: Hospital Sant Joan De Déu.

IPAP: Presión positiva inspiratoria en vía aérea.

IR: Insuficiencia respiratoria.

IRA: Insuficiencia respiratoria aguda.

IRC: Insuficiencia respiratoria crónica.

IO: Índice de oxigenación ($FiO_2 \times Paw / paO_2$).

ISO: Índice de saturación de Oxígeno ($FiO_2 \times Paw / SpO_2$).

Abreviaturas y definiciones

L: Litros

LPA: Lesión pulmonar aguda.

m: Meses

Min: Minuto

MAP: Presión media de las vías aéreas.

NAQ: Neumonía adquirida en la comunidad.

NIV: Non invasive ventilation.

O₂: Oxígeno

paO₂: Presión parcial arterial de oxígeno.

paO₂/ FiO₂: Presión parcial arterial de oxígeno/ Fracción inspirada de oxígeno

pCO₂: Presión parcial de dióxido de carbono

PCR: Proteína C-reactiva

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa (C-reactive protein)

PCT: Procalcitonina

PEEP: Presión positiva al final de la espiración.

PELOD: Acrónimo inglés “Pediatric Logistic Organ Dysfunction”

PICU: Paediatric intensive care unit.

PIP: Pico de presión inspiratoria

PRISM: Acrónimo inglés “Pediatric Risk of Mortality”

PS: Presión soporte

Rpm: Respiraciones por minuto.

RR: Respiratory rate.

SpO₂-SaO₂-Sat Hb: Saturación de hemoglobina medida mediante pulsioximetría.

S: Modo espontáneo

SAHOS: Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño

SDRA: Síndrome de dificultad respiratoria aguda

SF: Cociente de saturación de hemoglobina/fracción inspirada de oxígeno

ST: Modo espontáneo-programado

T: Modo programado

Ti: Tiempo inspiratorio

UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

Abreviaturas y definiciones

VMC: Ventilación mecánica convencional.

V/Q: Relación ventilación-perfusión.

VNI: Ventilación no invasiva.

VNIi: VNI inicial, en pacientes sin soporte ventilatorio previo en el episodio actual.

VNIr: VNI de rescate, en pacientes con riesgo de reintubación una vez extubados.

VNIe: VNI electiva, en pacientes que se extuban directamente a VNI por haber presentado fallo previo de la extubación o un riesgo teórico elevado en el momento actual.

GLOSARIO DE TÉRMINOS Y DEFINICIONES

Apnea: suspensión transitoria del ciclo respiratorio de duración superior a 20 segundos.

Atelectasia post-extubación: Colapso pulmonar visible radiológicamente que aparece en el contexto de la retirada de la ventilación mecánica convencional.

Bronquiolitis: Criterios de McConnochie (185).

Cociente SpO₂/ FiO₂: cociente entre la SpO₂ por pulsioximetría y la FiO₂ que trata de extrapolar al cociente paO₂/ FiO₂ mediante la siguiente fórmula: $SF = 76 + PF \times 0,46$. $PF = (SF - 76) / 0,62$

Complianza: es una medida de la elasticidad del sistema respiratorio, que relaciona el volumen corriente con la presión necesaria para introducir ese volumen. Complianza (ml/cmH₂O) = Volumen (ml) / Presión (cmH₂O)

Compromiso drenaje secreciones: dificultad en la expulsión de las secreciones de la vía respiratoria por afectación del mecanismo de la tos.

Cociente paO₂/FiO₂: Considerando que la paO₂, si el aire ambiente tiene una FiO₂ de 0,21, es de aproximadamente 100 mmHg, los valores normales rondan los 400-500 mmHg.

Edema agudo de pulmón: acumulación de líquido intersticial visible radiológicamente como patrón intersticial hilar uni o bilateral en el contexto de insuficiencia cardíaca izquierda, sobrecarga de líquidos, casiahogamiento, inhalación de gases tóxicos u otras causas.

Hipodinamia: Disminución en el impulso respiratorio del paciente secundario a exceso de sedación, dolor o secuelas neurológicas que condiciona la dinámica respiratoria con riesgo de intubación tras la extubación.

Hipoxemia: Es la disminución de la presión parcial de oxígeno en la sangre (paO₂) por debajo de 60 mmHg e hipoxemia grave cuando la paO₂ es <50 mmHg. Los valores normales de la paO₂ se encuentran entre 80-100 mmHg.

Hipoxia: se define como la disminución del aporte de oxígeno a las células, lo que limita la producción de energía a niveles por debajo de los requerimientos celulares. Es la disminución de la presión parcial de oxígeno en el espacio pulmonar (paO₂), es decir, donde se lleva a cabo el intercambio gaseoso.

Abreviaturas y definiciones

Insuficiencia respiratoria: disminución de la presión parcial de oxígeno (paO_2), medida en sangre arterial, por debajo de 60 mmHg (10,6 kPa) a nivel del mar. La insuficiencia respiratoria puede ser clasificada en dos tipos:

Tipo 1 (Insuficiencia respiratoria parcial o hipoxémica): se caracteriza por una paO_2 menor de 60 mm Hg con una $paCO_2$ normal o baja, y por la presencia de alteraciones en la ventilación/perfusión sin hipoventilación alveolar. En los niños suele presentarse en pacientes con neumonía, edema agudo de pulmón, traumatismo torácico y síndrome de distrés respiratorio neonatal y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y en bronquiolitis.

Tipo 2 (Insuficiencia respiratoria global o hipercápnic): donde destaca la hipoventilación alveolar con o sin hipoxemia acompañante. Bronquiolitis, Estatus asmático, Apneas obstructivas, Apneas centrales, Enfermedades neuromusculares (Duchenne, Atrofia espinal infantil, Síndrome de Guillain-Barré, Miastenia gravis)

Insuficiencia o Fracaso Respiratorio Crónico (IRC/FRC): se definió por: la exacerbación de un ingreso previo o antecedentes de otros episodios de insuficiencia respiratoria con hipercapnia y niveles en suero de bicarbonato superiores a 25 mM / L al ingreso.

Infección respiratoria viral: cuadro respiratorio que afecta las vías respiratorias bajas pudiendo afectar el parénquima pulmonar que no presenta marcadores biológicos de infección bacteriana (leucocitosis, elevación de reactantes de fase aguda, etc) pudiendo estar o no el diagnóstico viral confirmado.

IO (Índice de Oxigenación): $IO = \text{Presión media de las vías aéreas (MAP)} \times FiO_2 / PaO_2$

ISO (Índice de Saturación de Oxigenación): $ISO = \text{Presión media de las vías aéreas (MAP)} \times FiO_2 / SpO_2$

Lesión Pulmonar Aguda (LPA): es una insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica, de origen pulmonar o extrapulmonar, mediada por una respuesta inflamatoria sistémica, con infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax debidos a edema pulmonar difuso no cardiogénico. Fue definido en términos de ratio entre la presión parcial de oxígeno arterial (paO_2) y la fracción de oxígeno inspirada (FiO_2) por debajo de ≤ 300 .

Neumotórax: acumulación de aire en la cavidad pleural

Neumonía bacteriana: Infección respiratoria de vías bajas (186).

Abreviaturas y definiciones

Síndrome de distrés respiratorio agudo o síndrome de distrés respiratorio del

adulto (SDRA): es una insuficiencia respiratoria grave debida a edema pulmonar no hemodinámico causado por aumento de la permeabilidad de la barrera alvéolo - capilar y secundario a daño pulmonar agudo. Existen dos tipos patogénicos:

1- SDRA pulmonar o primario cuando ocurre por agresión alveolar directa.

2- SDRA extrapulmonar o secundario lesión indirecta a través del lecho vascular.

SDRA fue definido en términos de ratio entre la presión parcial de oxígeno arterial (paO_2) y la fracción de oxígeno inspirada (FiO_2) por debajo de 200 mmHg y la presencia de infiltrados alveolares en la radiografía de tórax. Estos infiltrados pueden parecer semejantes a los vistos en la insuficiencia cardiaca con edema pulmonar, pero la silueta cardiaca (tamaño) es normal en el SDRA.

Status asmático/broncoespasmo: proceso respiratorio que presenta insuficiencia respiratoria aguda condicionada por un patrón obstructivo de la vía aérea con sibilancias espiratorias.