



Universidad de Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO: Investigación en medicina

**SATURACIÓN TRANSCUTÁNEA/FRACCIÓN
INSPIRADA DE OXÍGENO ¿ES ÚTIL PARA PREDECIR
EL FRACASO DE LA VENTILACIÓN NO INVASIVA?**

María González Sánchez



Universidad de Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO: Investigación en medicina

**SATURACIÓN TRANSCUTÁNEA/FRACCIÓN
INSPIRADA DE OXÍGENO ¿ES ÚTIL PARA PREDECIR
EL FRACASO DE LA VENTILACIÓN NO INVASIVA?**

María González Sánchez



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma:	Inglés:
Saturación transcutánea/fracción inspirada de oxígeno ¿es útil para predecir el fracaso de la ventilación no invasiva?	Transcutaneous oxygen hemoglobin saturation/Fraction of inspired oxygen, is it useful for predicting non-invasive ventilation failure?
2.- Autor	
Nombre:	DNI/Pasaporte/NIE:
María González Sánchez	
Programa de Doctorado: Investigación en Medicina	
Órgano responsable: DEPARTAMENTO DE MEDICINA	

RESUMEN (en español)

Introducción: La ventilación no invasiva (VNI) se ha convertido en los últimos años en uno de los pilares del tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda (IRA) ^(1,2). La VNI también se ha utilizado como medida terapéutica tras la retirada de ventilación mecánica convencional (VMC) para evitar la reintubación de los pacientes (VNI postextubación). Es importante diferenciar dos situaciones: pacientes que desarrollan una IRA durante las primeras horas tras la extubación y se aplica VNI (VNI de rescate postextubación) y por otro lado, aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollar una IRA postextubación, en los que se emplea la VNI de forma inmediata tras la retirada del tubo endotraqueal, formando parte del proceso final del destete de la VMC (VNI electiva postextubación) ⁽³⁾.

Es fundamental identificar aquellos factores predictivos relacionados con el fracaso de la VNI que permitan reconocer precozmente a aquellos pacientes en los que la VNI fracasará porque el retraso de una intubación necesaria se ha relacionado con una mayor morbilidad y mortalidad ⁽⁵⁾.

En pacientes pediátricos, existen varios estudios publicados hasta la fecha que analizan los posibles marcadores de la evolución de la VNI ^(1-3,6-9). Los pacientes más hipoxémicos y en



concreto el índice presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (PF) se han identificado como factores predictivos de respuesta a la VNI^(1,6,8). Sin embargo, actualmente el uso rutinario de la pulsioximetría y capnografía en las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) ha disminuido el número de extracciones de sangre arterial, ya que permiten una evaluación continua y no cruenta de la función respiratoria de los pacientes. Esta situación ha conllevado la búsqueda de un parámetro que permita conocer el índice PF, a través de la saturación transcutánea de oxígeno (SpO₂). El cociente saturación transcutánea de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (SF) ha mostrado tener una buena correlación con el índice PF en pacientes adultos y pediátricos⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. Por tanto, dada la adecuada correlación entre el cociente SF y el índice PF, el cociente SF podría también tratarse de un factor predictivo de evolución de la VNI y permitiría diferenciar aquellos pacientes con alto riesgo de fracaso de la VNI, en los que habría que evitar dicho tipo de ventilación y utilizar la VMC. De hecho, en un estudio con pacientes adultos, ya se ha señalado al cociente SF como posible factor predictivo del fracaso de la VNI⁽¹⁵⁾.

Objetivo: Demostrar la utilidad del SF como factor predictivo de fracaso en VNI.

Material y métodos: Se ha diseñado un estudio multicéntrico prospectivo y observacional desde el 15 de enero de 2010 hasta el 14 de enero de 2011. Han participado diez UCIPs españolas y dos portuguesas. Se incluyeron todos los pacientes ingresados en dichas unidades considerados candidatos a recibir VNI por fracaso respiratorio, de acuerdo a unos criterios pre-establecidos. El fracaso de la VNI se consideró cuando fue necesaria la intubación endotraqueal y la conexión a VMC. Se analizaron los datos en base a tres grupos diferenciados: VNI sin VMC previa, VNI electiva postextubación y VNI de rescate postextubación. Dentro de cada conjunto, se analizaron dos subgrupos en función de la respuesta a la VNI: grupo éxito y grupo fracaso. Además, en el grupo sin VMC previa, se estudiaron los fracasos en conjunto y según el momento en el que acaecían: fracaso precoz (antes de 6 horas), intermedio (entre 6 y 12 horas), y tardío (más de 24 horas). Las variables que presentaron en el análisis univariante un valor de p menor de 0,1 fueron incluidas en el análisis multivariante. En todo el estudio, una $p < 0,05$ se consideró como estadísticamente significativa.

Resultados: Durante el periodo de estudio, se recogieron 551 episodios de VNI (477 pacientes): 390 casos corresponden al grupo de VNI sin VMC previa, 100 al grupo de VNI electiva postextubación y 61 al de VNI de rescate postextubación.

Respecto al grupo de VNI sin VMC previa, la tasa de éxito y mortalidad fue de 81,3% y 3,8%, respectivamente. El valor del cociente SF resultó estadísticamente más bajo a la hora, 6, 12 y 24 horas en el grupo fracaso ($p=0,037$, $p=0,034$, $p=0,011$, $p=0,003$). Las únicas variables finalmente asociadas al fracaso de la VNI de manera independiente fueron el cociente SF a la hora, la edad y el valor de la puntuación del riesgo de mortalidad pediátrico (*pediatric risk of mortality*) (PRISM III-24). El modelo predictivo encontrado fue el siguiente: $-0.059 \cdot \text{SF a la hora} + 0.030 \cdot \text{edad (meses)} + 0.208 \cdot \text{PRISM III-24}$. El área bajo la curva ROC (AUC) fue de 0,755 y los valores predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) fueron de 26,9% y 95,9%, respectivamente. El análisis multivariante identificó al cociente SF a la hora como única variable asociada de forma independiente al fracaso precoz de la VNI (antes de las 6 horas de tratamiento), con un AUC de 0,748. Un valor de SF a la hora menor o igual a 193 identificaba el fracaso de la VNI con una sensibilidad y especificidad de 77,8% y 70%, respectivamente. Los



VPP y VPN fueron 10,95% y 98,5%, respectivamente. Los factores independientes predictivos de fracaso de VNI entre las 6 y 24 horas fueron el valor del PRISM III-24, la disminución de la frecuencia respiratoria (FR) a las 6 horas y el cociente SF a las 6 horas. El área bajo la curva (AUC) fue 0,895, el VPP 31,8% y el VPN 98,5%.

En el caso de la VNI electiva y de rescate postextubación, las tasas de éxito fueron de 84% y 85,2%, respectivamente. En el grupo de VNI electiva, la FR a la hora y a las 2 horas mostraron diferencias en el análisis univariante entre el grupo éxito y fracaso. El análisis multivariante mostró que la FR a las 2 horas se asoció de forma independiente con la respuesta a la VNI (OR 1,069, 1,001-1,142, $p=0,047$), con un AUC de 0,702 para detectar el fracaso de la VNI. En el caso de la VNI de rescate, el análisis univariante detectó diferencias entre el grupo éxito y fracaso en la fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) a la hora, 6, 12 y 24 horas. El análisis multivariante identificó la FiO_2 a la hora como factor de riesgo independiente de fracaso de la VNI (OR 1,043, 1,007-1,081, $p=0,020$), con un AUC de 0,732.

Conclusiones: El cociente SF es un método no invasivo útil para predecir el fracaso de la VNI en niños con una IRA, que no hayan recibido previamente VMC. El valor de la FR a las 2 horas de tratamiento con VNI podría ayudar a detectar los fracasos de la VNI electiva postextubación.

En el caso de uso de VNI de rescate postextubación, la FiO_2 requerida a la hora de aplicación de la VNI puede ser útil para predecir los fracasos de la técnica. Son necesarios estudios más amplios, idealmente aleatorios y controlados, especialmente sobre VNI electiva y de rescate postextubación, que determinen la utilidad del cociente SF en estos casos.

Bibliografía: 1. 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; 7:329-34. 2. 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; 6:660-4. 3. Mayordomo-Colunga J, Medina A, Rey C, Concha A, Menendez S, Los AM, et al. Non invasive ventilation after extubation in paediatric patients: a preliminary study. *BMC Pediatr* 2010; 10:29-33. 4. Gay PC. Complications of noninvasive ventilation in acute care. *Respir Care* 2009; 54:246-57. 5. Munoz-Bonet JI, Flor-Macian EM, Brines J, Rosello-Millet PM, Cruz LM, Lopez-Prats JL, et al. Predictive factors for the outcome of noninvasive ventilation in pediatric acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11:675-80. 6. 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; 12:e7-13. 7. Mayordomo-Colunga J, Medina A, Rey C, Diaz JJ, Concha A, Los AM, et al. Predictive factors of non invasive ventilation failure in critically ill children: a prospective epidemiological study. *Intensive Care Med* 2009; 35:527-36. 8. 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; 46:1114-20. 9. 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; 37:1994-2001. 10. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Hayden DL, Schoenfeld DA, Ware LB. Comparison of the SpO_2/FiO_2 ratio and the PaO_2/FiO_2 ratio in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest* 2007; 132:410-7. 11. Khemani RG, Patel NR, Bart RD, III, Newth CJ. Comparison of the pulse oximetric saturation/fraction of inspired oxygen ratio and the PaO_2 /fraction of inspired oxygen ratio in children. *Chest* 2009; 135:662-8. 12.



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; 11:12-7. **14.** 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; 40:1309-16. **15.** 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; 28:538-7. **16.** 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; 26:510-6.

RESUMEN (en Inglés)

Purpose: Non-invasive ventilation (NIV) has become a first-line treatment in acute respiratory failure (ARF) over the last years ^(1,2). Additionally, NIV may be useful after extubation to avoid reintubation in children (postextubation NIV). Postextubation NIV could be applied in two different situations: rescue NIV when the child develops an ARF after extubation, or elective NIV when the patient considered at risk of extubation failure was extubated directly to NIV ⁽³⁾.

It is very important to identify predictive factors for NIV failure. This would allow clinicians to decide early which patients require intubation. If needed, its application should not be delayed because a late intubation has been associated with a higher morbidity and mortality ⁽⁵⁾.

In children, some studies have tried to identify predictive factors ^(1-3,6-9). The hypoxemic patients and especially the arterial partial oxygen tension/fraction of inspired oxygen (FiO₂) (PF) ratio have been identified as outcome predictors of NIV ^(1,6,8). However, nowadays the routine use of pulse oximetry and capnography in paediatric intensive care units (PICU) has decreased the number of extractions of arterial blood. These techniques provide continuous and noninvasive respiratory function assessment of patients. This fact has led to search for a parameter that allows to know the PF ratio through transcutaneous oxygen hemoglobin saturation (SpO₂). SpO₂/FiO₂ (SF) ratio has been shown to be a reliable marker for PF ratio in adult and pediatric patients ⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. Therefore, considering that PF ratio correlates well with SF ratio, SF ratio could help to predict NIV outcome. Indeed, a recent study in adults proposes that SF ratio could be used to identify patients at high risk of NIV failure ⁽¹⁵⁾.

Objective: To determine the utility of SF ratio as a predictive factor of NIV failure.

Methods: A multiple-center prospective observational study was conducted in ten Spanish and two Portuguese PICUs over one year (15 January 2010 to 14 January 2011). All children admitted in these PICUs with ARF who were considered to receive NIV, according to criteria defined previously were including in the study. Failure was defined as the need of tracheal intubation. The overall population was divided into three groups: NIV was used as a first-line



treatment, elective NIV or rescue NIV. Each group was divided into two groups according to the outcome of NIV: success and failure groups. Furthermore, the failures in the group that NIV was used as a first-line treatment were analyzed as a whole and in three subgroups according to the duration of

NIV before failure occurred: less than 6 h (“early” failure), 6–24 h (“intermediate” failure) and more than 24 h (“late” failure). Variables with $p < 0.1$ in univariate analysis were included in a multivariate analysis. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: During the study, the total number of NIV episodes included was 551 (477 patients): 390 episodes were treated initially with NIV, 100 in the elective NIV group and 61 in the rescue NIV group.

In the group receiving NIV as a first-line of treatment, the overall success rate and mortality rate were 81.3 % and 3.8%, respectively. SF ratio was statistically significant lower at 1 h, 6 h, 12 h and 24 h ($p = 0.037$, $p = 0.034$, $p = 0.011$, $p = 0.003$) in the failure group. The only variables independently linked to NIV failure were SF ratio at 1 h, age and paediatric risk of mortality score (PRISM III-24). The predictive model was: $-0.059 * SF \text{ 1 h (10 units)} - 0.030 * \text{age (months)} + 0.208 * PRISM \text{ III-24}$. This model was found to have an area under the ROC curve (AUC) of 0.755. Positive predictive value (PPV) was 26.9% and negative predictive value (NPV) was 95.9%. Multivariate analysis identified SF ratio at 1 h as the only variable linked to early NIV failure. The SF ratio at 1 h was found to have AUC of 0.748. SF ratio at 1 h equal or less than 193 could predict the NIV failure with a sensitivity of 77.8% and a specificity of 70%. PPV was 10.95% and NPV was 98.5%. Regarding intermediate NIV failure, multivariate analysis identified PRISM III-24, respiratory rate (RR) decrease at 6 h and SF ratio at 6 h as risk factors, with an AUC of 0.895. PPV was 31.8% and NPV was 98.5%.

The success rates were 84% in elective NIV and 85.2% in rescue NIV. In the group of elective NIV, the RR at 1 and 2 hours showed differences in the analysis univariable between the success and failure groups. In the multivariable analysis, the RR at 2 hours was independently associated with outcome (OR 1.069, 1.001-1.142, $p = 0.047$). The RR at 2 hours was found to have AUC of 0.702 to detect NIV failure. Regarding rescue NIV, univariable analysis found that FiO_2 at 1, 6, 12 and 24 hours show differences between the success and failure groups. In the multivariable analysis, the FiO_2 at 1 hour was independently associated with outcome (OR 1.043, 1.007-1.081, $p = 0.020$). The FiO_2 at 1 hour was found to have AUC of 0.732 to detect NIV failure.

Conclusions: SF ratio is a noninvasive marker which could be useful to predict NIV failure in patients who receive NIV as a first-line of treatment. RR decrease at 2 h could predict elective NIV failure. In rescue NIV, FiO_2 at 1 h could detect NIV failure. Bigger studies, ideally randomised and controlled, are necessary to determine the utility of SF ratio to predict failure NIV, especially in elective NIV and rescue NIV.

References: 1. 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; 7:329-34. 2. 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; 6:660-4. 3. Mayordomo-Colunga J, Medina A, Rey C, Concha A, Menendez S, Los AM, et al. Non invasive ventilation after extubation in paediatric patients: a preliminary



study. *BMC Pediatr* 2010; 10:29-33. **5.** Gay PC. Complications of noninvasive ventilation in acute care. *Respir Care* 2009; 54:246-57. **6.** Munoz-Bonet JI, Flor-Macian EM, Brines J, Rosello-Millet PM, Cruz LM, Lopez-Prats JL, et al. Predictive factors for the outcome of noninvasive ventilation in pediatric acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11:675-80. **7.** 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; 12:e7-13. **8.** Mayordomo-Colunga J, Medina A, Rey C, Diaz JJ, Concha A, Los AM, et al. Predictive factors of non invasive ventilation failure in critically ill children: a prospective epidemiological study. *Intensive Care Med* 2009; 35:527-36. **9.** 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; 46:1114-20. **10.** 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; 37:1994-2001. **11.** Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Hayden DL, Schoenfeld DA, Ware LB. Comparison of the SpO₂/FIO₂ ratio and the PaO₂/FIO₂ ratio in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest* 2007; 132:410-7. **12.** Khemani RG, Patel NR, Bart RD, III, 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; 135:662-8. **13.** 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; 11:12-7. **14.** 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; 40:1309-16. **15.** 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; 28:538-7. **16.** 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; 26:510-6.

SR. DIRECTOR DE DEPARTAMENTO DE MEDICINA

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN MEDICINA

**SATURACIÓN TRANSCUTÁNEA/FRACCIÓN
INSPIRADA DE OXÍGENO ¿ES ÚTIL PARA PREDECIR
EL FRACASO DE LA VENTILACIÓN NO INVASIVA?**

INDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	7
1.1 Ventajas de la ventilación mecánica no invasiva	7
1.2 Indicaciones y contraindicaciones de la ventilación no invasiva	9
1.3 Uso de la VNI en el fallo respiratorio hipoxémico grave.....	12
1.4 Factores predictivos de éxito y de fracaso de la VNI.....	13
1.5 Cociente saturación transcutánea/fracción inspirada de oxígeno	17
2. HIPÓTESIS	20
3. OBJETIVOS	21
3.1 Objetivos principales	21
3.2 Objetivos secundarios.....	21
4. METODOLOGÍA.....	22
4.1 Pacientes	22
4.2 Técnica de aplicación de la VNI	23
4.3 Estrategia ventilatoria.....	24
4.4 Sedación	24
4.5 Uso de sonda nasogástrica y nutrición enteral	25
4.6 Monitorización	25
4.7 Recogida de datos.....	25
4.8 Resultado de la VNI	27
4.9 Análisis estadístico	27
4.9.1 Análisis descriptivo	27
4.9.2 Análisis predictivo.....	28
4.10 Aspectos éticos	29
5. RESULTADOS	30
5.1 Descripción general de la muestra.....	30
5.2 Grupo sin VMC previa	34
5.2.1 Estudio descriptivo	34
5.2.1.1 Características basales	34
5.2.1.2 Modo de ventilación	36
5.2.1.3 Duración de la VNI	37
5.2.1.4 Presiones administradas.....	37
5.2.1.5 Evolución de los parámetros clínicos	39
5.2.1.6 Evolución del cociente SF	42
5.2.1.7 Uso de SNG. Horas a dieta absoluta.	43
5.2.1.8 Sedación	43
5.2.1.9 Éxito de la VNI. Causas de fracaso de la VNI.	44
5.2.1.10 Estancia en UCIP.....	45
5.2.1.11 Mortalidad	46
5.2.1.12 Análisis descriptivo según la enfermedad causante de la IRA.....	46
5.2.1.13 Análisis descriptivo según la patología de base	51

5.2.2	Análisis predictivo.....	53
5.2.2.1	Características basales.....	53
5.2.2.2	Análisis univariante.....	55
5.2.2.3	Análisis multivariante.....	56
5.3	VNI electiva postextubación.....	59
5.3.1	Análisis descriptivo.....	59
5.3.1.1	Características basales.....	60
5.3.1.2	Método inicial de ventilación.....	62
5.3.1.3	Duración de la VNI.....	62
5.3.1.4	Presiones administradas.....	63
5.3.1.5	Evolución de los parámetros clínicos.....	65
5.3.1.6	Evolución del cociente SF.....	67
5.3.1.7	Éxito de la VNI. Causas de fracaso de la VNI.....	68
5.3.1.8	Estancia en UCIP.....	68
5.3.1.9	Mortalidad.....	69
5.3.1.10	Análisis descriptivo según la causa del uso de VNI electiva postextubación.....	69
5.3.1.11	Análisis descriptivo según la patología de base.....	71
5.3.2	Análisis predictivo.....	72
5.3.2.1	Características basales.....	72
5.3.2.2	Análisis univariante.....	74
5.3.2.3	Análisis multivariante.....	74
5.4	VNI de rescate postextubación.....	75
5.4.1	Análisis descriptivo.....	75
5.4.1.1	Características basales.....	75
5.4.1.2	Método inicial de ventilación.....	76
5.4.1.3	Duración de la VNI.....	77
5.4.1.4	Presiones administradas.....	78
5.4.1.5	Evolución de los parámetros clínicos.....	79
5.4.1.6	Evolución del cociente SF.....	81
5.4.1.7	Éxito de la VNI. Causas de fracaso de la VNI.....	82
5.4.1.8	Estancia en UCIP.....	82
5.4.1.9	Mortalidad.....	83
5.4.1.10	Análisis descriptivo según la patología de base.....	83
5.4.2	Análisis predictivo.....	84
5.4.2.1	Características basales.....	84
5.4.2.2	Análisis univariante.....	86
5.4.2.3	Análisis multivariante.....	87
6.	DISCUSIÓN.....	88
6.1	Estudio descriptivo de la muestra general.....	88
6.2	VNI sin uso previo de VMC.....	91
6.2.1	Estudio descriptivo.....	91
6.2.2	Análisis predictivo.....	99

6.3 VNI potextubación	110
6.3.1 Análisis descriptivo	110
6.3.2 Análisis predictivo.....	113
6.4 Fortalezas del estudio	116
6.5 Limitaciones del estudio.....	117
7. CONCLUSIONES.....	120
8. BIBLIOGRAFÍA	121
9. ANEXOS.....	141

LISTA DE ABREVIATURAS

2,3-DPG: 2,3-difosfoglicerato

AUC: área bajo la curva

BLPAP: dos niveles de presión (*bilevel positive airway pressure*)

cmH₂O: centímetros de agua

CPAP: presión positiva continua sobre la vía aérea (*continuous positive airway pressure*)

DBP: displasia broncopulmonar

D.E.: desviación estándar

E: especificidad

EAP: edema agudo de pulmón

ECG: electrocardiograma

ENM: enfermedad neuromuscular

EPAP: presión positiva espiratoria al final de la espiración sobre la vía aérea (*end-expiratory positive airway pressure*)

FC: frecuencia cardíaca

FiO₂: fracción inspirada de oxígeno

FR: frecuencia respiratoria

gBA: *general bootstrap algorithm*

IC: intervalo de confianza

IPAP: presión positiva inspiratoria sobre la vía aérea (*inspiratory positive airway pressure*)

IRA: insuficiencia respiratoria aguda

IRC: insuficiencia respiratoria crónica

LPA: lesión pulmonar aguda

lpm: litros por minuto

mmHg: milímetros de mercurio

mmol/L: milimol/litro

OR: *odds ratio*

PCI: parálisis cerebral infantil

p_aCO₂: presión parcial arterial de dióxido de carbono

PtcCO₂: medición transcutánea de la pCO₂

p_vCO₂: presión parcial venosa de dióxido de carbono

PELOD: *pediatric logistic organ dysfunction*

PF: cociente presión parcial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno

PMVA: presión media en la vía aérea

p_aO₂: presión parcial arterial de oxígeno

PRISM: puntuación del riesgo de mortalidad pediátrico (*pediatric risk of mortality*)

RACHS-1: *score risk-adjusted classification for congenital heart surgery*

ROC: *Receiver Operating Characteristic*

rpm: respiraciones por minuto

S: sensibilidad

SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda

SF: cociente saturación transcutánea de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno

SNG: sonda nasogástrica

SpO₂: saturación transcutánea de oxígeno

SOFA: evaluación de fallo orgánico secuencial (*sequential organ failure assessment*)

TA: tensión arterial

UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos

VMC: ventilación mecánica convencional

VNI: ventilación no invasiva

VPP: valor predictivo positivo

VPN: valor predictivo negativo

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Ventajas de la ventilación mecánica no invasiva

La ventilación no invasiva (VNI) se ha convertido en los últimos años en uno de los pilares del tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda (IRA) ^(1;2).

La IRA es una de las principales causas de ingreso en las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) ^(3;4). Representa además una causa importante tanto de morbilidad como de mortalidad ^(5;6). Se define como IRA a la incapacidad del aparato respiratorio para llevar a cabo un intercambio gaseoso adecuado que responda a las necesidades metabólicas del organismo dando lugar a un trastorno de ventilación y/o oxigenación. La IRA se clasifica en dos tipos, en base a criterios clínicos y fisiopatológicos: fracaso respiratorio tipo 1, aquel en el cual la alteración básica se produce a nivel de la membrana alveolo-capilar, predominando la hipoxemia [presión arterial de oxígeno (p_aO_2) \leq 60 mmHg, con fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) $>$ 0,5)]; fracaso respiratorio tipo 2, que se caracteriza por una disminución de la ventilación alveolar, apareciendo habitualmente hipercapnia [pH $<$ 7,35, siendo la presión arterial de dióxido de carbono (p_aCO_2) $>$ 50 mmHg] ⁽⁷⁾.

Tradicionalmente, los pacientes afectados de un fallo respiratorio agudo han sido tratados con ventilación mecánica convencional (VMC), precisando por tanto intubación endotraqueal. A pesar de que es una técnica eficaz que permite asegurar la ventilación del paciente, no está exenta de riesgos y complicaciones, tales como infecciones, lesiones de la vía aérea, atelectasias, estridor postextubación, displasia broncopulmonar, extubación accidental y necesidad de sedación ⁽⁸⁻¹¹⁾.

En las dos últimas décadas, el uso de VNI se ha incrementado exponencialmente en las unidades de cuidados intensivos tanto de adultos como pediátricas. Su desarrollo ha venido empujado en parte por el deseo de reducir las complicaciones de la VMC, en algunos tipos determinados de pacientes ^(1;2;6;12-18).

La aplicación de la VNI con presión positiva en adultos comenzó a ser más importante en la década de 1980, especialmente en pacientes con hipoventilación nocturna. Sin embargo, su introducción más amplia en el paciente pediátrico tuvo que esperar hasta mediados de los años 90. Inicialmente, se empleó principalmente en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica (IRC) sin hipoxia ⁽¹⁹⁾.

Se entiende por VNI como aquel tipo de soporte ventilatorio que no precisa entrar de forma artificial, mediante traqueostomía o intubación endotraqueal, dentro de la vía respiratoria del paciente más allá de las cuerdas vocales. Así, la VNI podría minimizar las complicaciones derivadas de la “invasión” de la vía aérea y al mismo tiempo, reducir la estancia en la UCIP, disminuyendo el sobre coste de dicha hospitalización ⁽²⁰⁻²⁴⁾. Antonelli et al ⁽¹⁰⁾ diseñaron un ensayo prospectivo, aleatorio y controlado en pacientes adultos que demostró que la VNI comparada con la VMC se asocia a menores complicaciones graves y a una menor estancia en la unidad de cuidados intensivos. Otros estudios aleatorios en adultos han demostrado que la VNI consigue una disminución de la mortalidad y morbilidad asociada a la VMC gracias a la reducción de las complicaciones derivadas de su uso ^(25;26). Por otro lado, la VNI ofrece otra serie de ventajas: su aplicación precisa menor necesidad de sedoanalgesia que con la VMC, mantiene los mecanismos de defensa de la vía aérea, permite conservar el habla, la deglución y además ofrece una mayor flexibilidad en la aplicación y retirada del soporte respiratorio ^(9;27).

1.2. Indicaciones y contraindicaciones de la ventilación no invasiva

El empleo de la VNI está muy establecido en las unidades de cuidados intensivos de adultos y neonatales, y de forma creciente en las UCIP. Los principales objetivos de la VNI son reducir el trabajo de la musculatura inspiratoria y mejorar el intercambio gaseoso ⁽²⁸⁾.

La VNI se considera como un método válido para evitar la intubación en determinados pacientes adultos con IRA. En dicha población, existen numerosos estudios controlados y meta-análisis que demuestran la eficacia de la VNI en la IRA, tanto hipoxémica como hipercápnic, secundaria a diferentes causas ^(26;29-32).

También existen múltiples ensayos aleatorios y controlados y revisiones sistemáticas que confirman el beneficio de la VNI en pacientes con una exacerbación aguda de su IRC ^(25;33;34). En 2002, la British Thoracic Society estableció la VNI como primera medida de soporte respiratorio en las exacerbaciones agudas de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica ⁽³⁵⁾.

La VNI se emplea también de forma cada vez más habitual en las unidades neonatales y se aplica en diferentes condiciones clínicas, fundamentalmente aplicando un único nivel de presión. Este uso está muy establecido y goza en la actualidad de eficacia en el tratamiento de la apnea de la prematuridad, como soporte respiratorio en el distrés respiratorio neonatal y en el destete de la VMC de los prematuros ⁽³⁶⁻³⁸⁾.

Por otro lado, su papel en pacientes pediátricos es todavía un tema controvertido. La VNI se ha aplicado en diferentes situaciones con éxito y existe una creciente evidencia de su utilidad en determinados casos ^(6;7;13;39). Se ha demostrado su eficacia en la IRC de los niños con enfermedades neuromusculares (ENM),

disminuyendo el número de hospitalizaciones y mejorando los parámetros respiratorios durante el sueño ⁽⁴⁰⁾. La aplicación de VNI conlleva además una mejoría de los gases sanguíneos y un aumento de la supervivencia en este tipo de pacientes ^(41;42). Sin embargo, la experiencia sobre el uso de VNI en la IRA en la población pediátrica es más limitada. Existen pocos estudios controlados y aleatorios publicados hasta la fecha sobre el uso de VNI en niños que padecen una IRA ^(6;13;43). Yañez et al ⁽⁶⁾ demostraron una reducción en la tasa de intubación en el grupo de pacientes tratados con VNI respecto al que recibió únicamente el tratamiento estándar (28% vs 60%, $p=0,045$). Además este trabajo concluye que la VNI mejora la hipoxemia y disminuye los síntomas y signos de la IRA. Thill et al ⁽¹³⁾ realizaron un estudio *crossover* aleatorio y controlado en pacientes con obstrucción aguda de las vías respiratorias bajas determinando que la VNI es una técnica eficaz y que aporta beneficios frente a la terapia convencional. Por su parte, Thia et al ⁽⁴³⁾ desarrollaron también un estudio aleatorio en pacientes con bronquiolitis. Demostraron una mejoría en la ventilación de los pacientes tratados con presión positiva continua sobre la vía aérea (CPAP: *continuous positive airway pressure*) de forma inicial, respecto a los que recibieron el tratamiento médico convencional.

Muchos de los estudios publicados hasta la fecha son retrospectivos ^(1;12;19;44-46) y/o series cortas ^(47;48). Fortenberry et al ⁽⁴⁵⁾ demostraron que la VNI es eficaz y segura en el tratamiento de la IRA hipoxémica. Los pacientes mostraron una mejoría de la oxigenación, una reducción de la frecuencia respiratoria (FR) y de la p_aCO_2 tras una hora de tratamiento con VNI.

La eficacia de la VNI en la IRA se ha analizado con éxito también en poblaciones más homogéneas con determinadas patologías, como bronquiolitis y

asma ^(13;49-54). Otros estudios más recientes y amplios parecen avalar los resultados descritos en los trabajos iniciales ^(1;4;14;55).

Por otro lado, la VNI también se utiliza como medida terapéutica tras la retirada de VMC para evitar la reintubación de los pacientes (VNI postextubación). El fallo de una extubación se ha asociado con un aumento de la morbilidad y la mortalidad tanto en pacientes adultos como pediátricos ⁽⁵⁶⁻⁵⁹⁾. En las UCIP las tasas de reintubación varían desde 4,1 a 14% en los diferentes trabajos ^(56;57;60). Se han investigado diferentes métodos para disminuir las tasas de fracaso de la extubación. Así la VNI se ha utilizado con diferentes resultados para evitar la intubación en pacientes adultos ⁽⁶¹⁻⁶⁸⁾. También existen diferentes estudios realizados en pacientes pediátricos que analizan la eficacia de esta técnica ^(1;12;15;69;70). Es importante diferenciar dos situaciones, pacientes que desarrollan una IRA durante las primeras horas tras la extubación y se aplica VNI (VNI de rescate postextubación) y por otro lado, aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollar una IRA postextubación, en los que se emplea la VNI de forma inmediata tras la retirada del tubo endotraqueal, formando parte del proceso final del destete de la VMC (VNI electiva postextubación) ⁽⁶⁹⁾. En pacientes adultos se ha desarrollado un estudio multicéntrico aleatorio y controlado que muestra la eficacia de la VNI electiva postextubación para disminuir la tasa de reintubación comparada con la terapia estándar en una población seleccionada de pacientes afectados de una enfermedad respiratoria crónica ⁽⁶⁶⁾. De manera contraria, existen otros dos estudios en adultos que no encuentran diferencias en las tasas de reintubación ni de mortalidad entre el grupo de pacientes que recibieron el tratamiento estándar y aquellos en los que se utilizó la VNI de rescate ^(62;63). En población pediátrica, existen escasos estudios que analicen específicamente

la eficacia de la VNI postextubación. Uno de ellos que incluye una muestra heterogénea de pacientes detectó que la VNI electiva era más eficaz que la VNI de rescate ⁽⁶⁹⁾.

De la misma manera, se ha considerado su uso en aquellos pacientes con indicación de “no intubación”, de forma paliativa ^(71;72). Además, el uso de VNI es interesante en pacientes inmunodeprimidos, disminuyendo la probabilidad de infección asociada a la VMC ^(16;47).

Existen una serie de contraindicaciones para el uso de VNI, tales como necesidad de protección de la vía aérea, bajo nivel de conciencia, obstrucción fija de la vía aérea, secreciones abundantes y espesas, vómitos incoercibles, inestabilidad hemodinámica, arritmias graves, malformaciones, traumatismos y quemaduras craneofaciales, neumotórax no drenado y hemorragia gastrointestinal grave ^(1;73-75). Algunos autores establecen también como criterio de exclusión de tratamiento con VNI la presencia de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) moderado-grave, cuando el cociente presión parcial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (PF) es menor de 150 ⁽⁷⁶⁾.

1.3. Uso de la VNI en el fallo respiratorio hipoxémico grave

La utilización de VNI en el SDRA o en la lesión pulmonar aguda (LPA) es otro de los temas más controvertidos. Ambas entidades se caracterizan clásicamente por un fallo respiratorio hipoxémico grave, determinado por un PF menor de 300, de instauración aguda y la presencia de infiltrados bilaterales en la radiografía simple postero-anterior de tórax, en ausencia de signos clínicos de sobrecarga de presión en la aurícula izquierda (presión de enclavamiento pulmonar < 18mmHg), según la

American-European Consensus Conference en SDRA ⁽⁷⁷⁾. En la reciente conferencia de Berlín, además del valor de PF, se propone la necesidad de tener en consideración la presión aplicada sobre la vía aérea (mínima de 5 cmH₂O), para una adecuada clasificación de estos pacientes. Se establecen tres categorías de SDRA: grave (PF<100), moderado (PF 100-200) y leve (PF 200-300) ⁽⁷⁸⁾. Diversos estudios han demostrado que tanto el SDRA como la LPA son factores independientes de fracaso de VNI en pacientes con fallo respiratorio agudo hipoxémico, tanto en población adulta ⁽⁷⁹⁻⁸¹⁾ como pediátrica ^(1;3), Sin embargo, un estudio reciente en adultos demuestra que el tratamiento inicial con VNI en pacientes con SDRA evita la intubación hasta en un 54% de los casos. Concluye además que en aquellos pacientes con SDRA que tras una hora de VNI mantienen un PF <175, debería valorarse la intubación endotraqueal y VMC ⁽⁷⁶⁾. Otro trabajo reciente realizado en niños con LPA/SDRA concluye que estos pacientes pueden ser tratados de forma segura con VNI, si no presentan fallo multiorgánico ⁽⁸²⁾. Otros trabajos realizados en población pediátrica describen tasas de fracaso más altas de la VNI en pacientes con LPA/SDRA ^(2;14).

1.4. Factores predictivos de éxito y de fracaso de la VNI

El análisis de los factores predictivos relacionados con el éxito o fracaso de la VNI es un punto clave para establecer las indicaciones y limitaciones de la misma. La identificación de dichos factores y la correcta monitorización de los pacientes con VNI permiten evaluar su eficacia y reconocer precozmente aquellos pacientes que no se benefician de esta técnica. De esta manera, la seguridad del paciente se vería incrementada, evitando una intubación tardía que podría empeorar su pronóstico. De

hecho, el retraso de una intubación necesaria se ha relacionado con una mayor morbilidad y mortalidad en pacientes adultos ^(83;84). Demoule et al ⁽⁸⁵⁾ desarrollaron un estudio en adultos que concluye que el éxito o fracaso de la VNI se ha asociado de manera independiente a la supervivencia o mortalidad de los pacientes respectivamente.

Existen diferentes estudios en población adulta que identifican diversos factores predictivos ^(79;86-88). En general estos trabajos relacionan la presencia de IRA hipoxémica con mayores posibilidades de fracaso de la VNI ^(79;88).

En pacientes pediátricos, existen varios estudios publicados hasta la fecha que analizan los posibles marcadores de la evolución de la VNI, cuatro de ellos son estudios prospectivos ^(2-4;14) y el resto son retrospectivos ^(1;12;55;89). La tabla I recoge los principales resultados de dichos estudios. Además, existen estudios diseñados con el mismo objetivo que los anteriores, pero que únicamente incluyen pacientes afectos de una patología concreta, como bronquiolitis ^(90;91) o LPA/SDRA ⁽⁸²⁾. Champion et al ⁽⁹¹⁾ desarrollaron un estudio prospectivo en que se incluyeron pacientes menores de 2 años diagnosticados de bronquiolitis e identificaron como factores predictivos de fracaso la presencia de apneas, valores más altos de pCO₂ y la puntuación del riesgo de mortalidad pediátrico (PRISM: *pediatric risk of mortality*) ⁽⁹²⁾ al ingreso.

De la misma manera, en el caso de la VNI tanto electiva como de rescate postextubación es interesante conocer los pacientes que tienen mayores posibilidades de fracaso para evitar la reintubación tardía. En pacientes adultos, se ha identificado que el tiempo que se tarda entre la aparición del fracaso respiratorio tras la extubación y la reintubación se asocia con una mayor mortalidad ⁽⁹³⁾. Son pocos los estudios realizados en población pediátrica que analizan específicamente los factores

predictivos de VNI electiva y de rescate postextubación. Un estudio que analiza de forma conjunta las dos formas de VNI postextubación detecta como factores predictivos de éxito en el análisis univariante una disminución de FR a las 6h, una menor necesidad de FiO₂ a la hora y un mayor PF a las 6h. Ninguno de ellos se confirma en el análisis multivariante ⁽⁶⁹⁾. Existe otro estudio que analiza específicamente la VNI electiva postextubación pero únicamente en pacientes cardiopatas ⁽⁹⁴⁾. Identifica como factores predictivos de éxito de la VNI de forma independiente una puntuación menor en el *score risk-adjusted classification for congenital heart surgery* (RACHS-1), presencia de atelectasias, haber recibido tratamiento con corticoides durante las primeras 24 horas de VNI, una frecuencia cardiaca (FC) y saturación transcutánea de oxígeno (SpO₂) normal durante las primeras 24 horas de soporte con VNI. Hay otro trabajo que analiza la eficacia y los posibles factores predictivos de éxito de la VNI electiva postextubación en pacientes postoperados cardiacos. El único parámetro que mostró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo éxito y fracaso fue el pH a las 24 horas ⁽¹⁵⁾.

Tabla I. Factores predictivos de éxito o fracaso en la ventilación no invasiva en el paciente pediátrico.

Autores	Año	Tipo estudio	Nº episodios	Predictores
James⁽⁸⁹⁾	2011	Retrospectivo	<u>163 totales</u> 83sinVMCprevia	<u>Multivariante</u> FR pre-VNI. FiO ₂ a las 2 horas <u>Univariante</u> FR pre-VNI. pH pre-VNI. FiO ₂ pre-VNI. FiO ₂ a las 2 horas.

			80 postextubación	<p><u>Multivariante</u></p> <p>TA sistólica a las 2 horas</p> <p><u>Univariante</u></p> <p>TA sistólica y diastólica a las 2 horas.</p>
Dohna-Schwake⁽⁵⁵⁾	2011	Retrospectivo	<p><u>73</u> totales</p> <p>54 sin VMC previa</p> <p>19 postextubación de rescate</p>	<p><u>Multivariante:</u></p> <p>pH entre 1-2 horas</p> <p><u>Univariante:</u></p> <p>pH 1-2h y 8-10h</p> <p>pCO₂ 1-2h y 8-10h</p> <p>FiO₂ 1-2h y 8-10h</p>
Lum⁽⁴⁾	2011	Prospectivo	<p><u>278</u> totales</p> <p>129 sin VMC previa</p> <p>98 postextubación electiva</p> <p>51 postextubación de rescate</p>	<p><u>Multivariante:</u></p> <p>PRISM</p> <p>Sepsis</p> <p>FiO₂ al inicio</p> <p>FR inicial anormal</p>
Muñoz Bonet⁽³⁾	2010	Prospectivo	<p><u>47</u> totales</p> <p>36 sin VMC previa</p> <p>11 postextubación de rescate</p>	<p><u>Multivariante</u></p> <p>PMVA</p> <p>FiO₂</p> <p><u>Univariante</u></p> <p>FC a las 2 y 4 h.</p> <p>pCO₂ a las 2 y 4 h.</p> <p>Edad</p> <p>SDRA</p> <p>Radiografía a las 24 y 48-72 h.</p>
Mayordomo Colunga⁽¹⁴⁾	2009	Prospectivo	116	<p><u>Multivariante</u></p> <p>IRA tipo 1</p> <p>PRISM</p> <p>Descenso de la FR a la hora y a las 6 h.</p> <p><u>Univariante</u></p> <p>FC y FR a las 24 h.</p> <p>Descenso de la FR a la hora y a las 24h</p> <p>Edad</p> <p>EPAP a las 24 y 48 h.</p> <p>FiO₂ a la hora, 6, 24 y 48 h.</p> <p>pCO₂ a las 6 y 24 h.</p>
Joshi⁽¹²⁾	2007	Retrospectivo	45	<p>Enfermedad pulmonar parenquimatosa</p> <p>Edad ≤ de 6 años</p>

				FiO ₂ ≥ 60% y/o pCO ₂ ≥ 55 mmHg en las primeras 24 h.
Essouri⁽¹⁾	2006	Retrospectivo	114	<u>Multivariante</u> SDRA PELOD <u>Univariante</u> Disminución de FR a las 2 h. Disminución de pCO ₂ a las 2h. PRISM II
Bernet⁽²⁾	2005	Prospectivo	42	FiO ₂ > 80% a la hora.

VMC: ventilación mecánica convencional. FR: frecuencia respiratoria. VNI: ventilación no invasiva. FiO₂: fracción inspirada de oxígeno. TA: tensión arterial. PMVA: Presión media en la vía aérea. FC: frecuencia cardiaca. pCO₂: presión parcial de dióxido de carbono en sangre. SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda. IRA: insuficiencia respiratoria aguda. PRISM: *pediatric risk of mortality* ⁽⁹²⁾. EPAP: presión positiva espiratoria en la vía aérea. PELOD: *pediatric logistic organ dysfunction*.

1.5. Cociente saturación transcutánea/fracción inspirada de oxígeno

Clásicamente, el diagnóstico de confirmación de LPA y SDRA incluye la obtención de una muestra arterial, para determinar el índice PF. Sin embargo, actualmente el uso rutinario de la pulsioximetría y capnografía en las UCIP ha disminuido el número de extracciones de sangre arterial, ya que permiten una evaluación continua y no cruenta de la función respiratoria de los pacientes ⁽⁹⁵⁾. Esta situación ha conllevado la búsqueda de un parámetro que permita conocer el índice PF, a través de la SpO₂. Así, el cociente saturación transcutánea de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (SF) ha mostrado tener una buena correlación con el índice PF en pacientes adultos y pediátricos. En 2007 Rice et al ⁽⁹⁶⁾ demostraron en pacientes adultos con LPA o SDRA que el cociente SF se correlacionaba con el índice PF, siendo útil tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de estos pacientes.

Posteriormente, en 2009 se realizó un estudio retrospectivo similar en población pediátrica que también señala el cociente SF como un marcador no invasivo fiable del índice PF, identificando a los niños con LPA y SDRA con aceptable sensibilidad y especificidad ⁽⁹⁷⁾. Thomas et al ⁽⁹⁸⁾ demostraron que tanto el cociente SF como el índice de saturación de oxígeno [(FiO₂ x Presión media vía aérea)/SpO₂] son métodos no invasivos utilizables para definir LPA y SDRA. Más tarde, Khemani et al ⁽⁹⁹⁾ han demostrado una muy buena correlación del índice de oxigenación con el índice de saturación de oxígeno, resaltando que la SpO₂ puede emplearse como sustituto de la p_aO₂ mientras que la SpO₂ se encuentre entre 80 y 97%. Lobete et al ⁽¹⁰⁰⁾ en un estudio reciente en población pediátrica también demuestran la utilidad del cociente SF en la predicción del índice PF en niños ingresados en una UCIP.

La principal ventaja que ofrece el cociente SF es que evita la extracción repetida de muestras de sangre arterial, proporcionando valores de forma continua, con muy buena correlación con la p_aO₂. Se ha demostrado además que la correlación es muy adecuada en lactantes, en los que el porcentaje de la hemoglobina fetal puede ser alto ⁽⁹⁹⁾. Recientemente se ha asociado el cociente SF con la mortalidad en niños ⁽¹⁰¹⁾.

Este cociente, no obstante, presenta una serie de limitaciones. En general, los cambios en la p_aO₂ se correlacionan bien con los cambios en la SpO₂. Sin embargo, existen determinadas situaciones que varían la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, desplazando la curva de disociación de la hemoglobina, ya sea hacia la izquierda o hacia la derecha. Los factores que modifican esta curva son el pH, pCO₂, la temperatura y la concentración de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) ⁽¹⁰²⁾. Lobete et al ⁽¹⁰³⁾ han incluido la medición transcutánea de la pCO₂ (PtcCO₂) en el modelo

matemático de deducción del índice PF a partir del cociente SF, obteniendo una ecuación con unos valores de sensibilidad y especificidad buenos para el criterio diagnóstico de hipoxemia del SDRA y LPA. Además, los valores de SpO₂ mayores del 97%, no se correlacionan adecuadamente con los valores de p_aO₂, ya que la relación entre ambos parámetros deja de ser lineal por encima de ese valor ⁽¹⁰²⁾.

Además, un estudio ha empleado ya el cociente SF como sustituto del PF para estimar la puntuación de un sistema de evaluación de disfunción orgánica en adultos como el score para evaluación de fallo orgánico secuencial (SOFA), mostrando una adecuada correlación ⁽¹⁰⁴⁾.

Como se expuso anteriormente, el cociente PF se ha identificado como factor predictivo de respuesta a la VNI en adultos ⁽⁷⁶⁾. En población pediátrica, se ha descrito que la IRA hipoxémica o tipo 1, así como el SDRA, se asocian con un fracaso mayor de la VNI ^(1;3;14). De esto puede deducirse que los niños con un PF más bajo tienen mayor riesgo de fracaso de la VNI. Por tanto, dada la adecuada correlación entre el cociente SF y el índice PF, el cociente SF podría también tratarse de un factor predictivo de evolución de la VNI y permitiría diferenciar aquellos pacientes con alto riesgo de fracaso de la VNI, en los que habría que evitar dicho tipo de ventilación y utilizar la VMC. De hecho, en un estudio con pacientes adultos, ya se ha señalado al cociente SF como posible predictor del fracaso de la VNI ⁽¹⁰⁵⁾.

2. HIPÓTESIS

El cociente SF es útil para predecir el fracaso de la VNI.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivos principales

- Demostrar la utilidad del SF como factor predictivo de fracaso en VNI.
- Buscar otros posibles factores predictivos de fracaso de la VNI en tres grupos diferentes de pacientes: grupo de IRA sin VMC previa, grupo de VNI electiva postextubación y grupo de VNI de rescate postextubación.

3.2. Objetivos secundarios

- Elaborar un modelo de predicción de fracaso en el paciente con IRA sin VMC previa.
- Elaborar un modelo de predicción de fracaso en el paciente postextubado con VNI electiva.
- Elaborar un modelo de predicción de fracaso en el paciente postextubado con VNI de rescate.
- Determinar el porcentaje de éxito de la VNI en el paciente con IRA sin VMC previa.
- Determinar el porcentaje de éxito de la VNI en las diferentes causas de IRA.
- Determinar el porcentaje de éxito de la VNI electiva y de rescate postextubación.
- Determinar las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes pediátricos que requieren VNI.

4. METODOLOGÍA

4.1. Pacientes

Se ha realizado un estudio multicéntrico prospectivo observacional desde el 15 de enero del 2010 hasta el 14 de enero del 2011. En dicho proyecto han participado diez UCIPs españolas y dos portuguesas. El tiempo medio de experiencia utilizando VNI en las diferentes unidades participantes en el estudio era de 6,5 años (3,5-11,5). Cuatro de estas unidades han empleado la VNI en más de 90 y menos de 150 casos, otras tres UCIPs han utilizado esta técnica entre 150 y 500 ocasiones y las cinco restantes, en más de 500 episodios. Se incluyeron todos los pacientes ingresados en dichas unidades considerados candidatos a recibir VNI por fracaso respiratorio según unos criterios pre-establecidos. Todos los pacientes recibieron al mismo tiempo el tratamiento convencional correspondiente en cada caso según la enfermedad causante de la IRA. La edad de los niños incluidos llegaba hasta los 16 años, excluyendo los episodios de dificultad respiratoria presentes en recién nacidos.

Los criterios utilizados para la aplicación de VNI fueron los siguientes:

- Niños con IRA o IRC agudizada que no responden a tratamiento médico agresivo y cumplen al menos una de las siguientes condiciones: disnea grave en reposo (puntuación clínica de asma modificado de Wood ≥ 5 en asma o bronquiolitis ⁽¹⁰⁶⁾), FR por encima de 2 desviaciones estándar (D.E.) para la edad del niño ⁽¹⁰⁷⁾, PF menor de 250 y mayor de 100 (por encima de 150 si se sospecha SDRA) o SpO₂ < 90% a pesar de FiO₂ de

50% o presión venosa de dióxido de carbono ($p_v\text{CO}_2$) > 55 mmHg o $p_a\text{CO}_2$ > 50 mmHg.

- Niños que hubiesen recibido VMC previa durante al menos 8 horas. Se clasificaron en aquéllos que desarrollaron IRA en las 48 horas siguientes tras la extubación sin mejoría tras tratamiento médico (VNI de rescate) y en otros que por considerarse niños con alto riesgo de fracaso de la extubación se conectan inmediatamente a VNI (VNI electiva).

Se consideraron criterios de exclusión el uso paliativo de la VNI, la presencia de cardiopatía congénita cianógena no corregida, valores no fiables de la SpO_2 por mala captación del sensor o por relleno capilar prolongado (>3 segundos), uso de VNI de forma conjunta con heliox y si existía alguna contraindicación para el uso de VNI (parada cardiorrespiratoria, inestabilidad hemodinámica a pesar de cargas de volumen y tratamiento vasoactivo con dopamina por encima de 10 mcg/kg/min, arritmia grave, puntuación en la escala de Glasgow menor de 10, traumatismo, cirugía o deformidad facial si no era posible la utilización de *helmet*, parálisis de cuerdas vocales, neumopatía bullosa, neumotórax no drenado, necesidad de intubación endotraqueal para manejo de secreciones o protección de la vía aérea y sangrado activo del tracto gastrointestinal superior).

4.2. Técnica de aplicación de la VNI

La CPAP o dos niveles depresión (BLPAP: *bilevel positive airway pressure*) se aplicaron mediante mascarillas nasales, nasobucales, faciales completas, prótesis nasofaríngea, cánulas nasales o *helmet*. Previo a la colocación de la interfase, se

aplicaron apósitos de hidrocoloide en los puntos de presión para minimizar las lesiones por decúbito.

La elección de la interfase se realizó en función del tamaño y de la edad del paciente, para mejorar la confortabilidad y disminuir la cantidad de fugas. Al inicio de la técnica, en el caso de las interfases nasobucales, nasales y faciales completas, éstas se aplicaron manualmente y de forma cuidadosa sobre la cara del paciente. Posteriormente estas interfases se sujetaron mediante arneses o gorros pediátricos.

4.3. Estrategia ventilatoria

Se siguieron las recomendaciones de las Guías del Grupo Respiratorio de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos ⁽¹⁰⁸⁾. La CPAP o presión positiva espiratoria al final de la espiración sobre la vía aérea (EPAP: *end-expiratory positive airway pressure*) inicial fue de 5 cmH₂O. La presión positiva inspiratoria sobre la vía aérea (IPAP: *inspiratory positive airway pressure*) fue inicialmente de 6-8 cmH₂O buscando confortabilidad y sincronía entre el paciente y el respirador. La IPAP se aumentó a criterio del médico responsable en función de la excursión torácica y auscultación pulmonar y de los datos gasométricos o de capnometría transcutánea. La CPAP o EPAP se incrementaron si no había mejoría de la SpO₂ para mejorar el reclutamiento pulmonar. En el protocolo se sugería emplear la FiO₂ menor posible para mantener la SpO₂ entre 93 y 98%.

4.4. Sedación

La sedación se administró si era requerida a criterio del médico responsable de acuerdo con el protocolo de sedación de cada unidad. Se clasificaron en las

siguientes categorías: midazolam, ketamina, levomepromacina y otros. Dentro del ítem “otros” se incluyeron también el uso de una combinación de sedantes.

4.5. Uso de sonda nasogástrica y nutrición enteral

En aquellos casos en los que el médico lo consideró oportuno, se colocó una sonda nasogástrica (SNG) a los pacientes para evitar una sobredistensión gástrica y posibles vómitos. En los casos en que se empleó la SNG, ésta se utilizó también para la administración de alimentación enteral.

4.6. Monitorización

En todos los pacientes se monitorizó de forma continua electrocardiograma (ECG), pulsioximetría y FR y FC. En cuatro unidades se emplearon los pulsioxímetros Masimo (Masimo Corporation, Irvine, CA), en otros cuatro centros utilizaron los pulsioxímetros Philips (Philips Healthcare, Eindhoven, Netherlands), los pulsioxímetros Ohmeda (GE Healthcare, United Kingdom) en dos unidades, en las dos UCIPs restantes se usaron otros tipos diferentes. La gasometría venosa se realizó cuando el médico responsable lo consideró oportuno.

4.7. Recogida de datos

Se diseñó una hoja de recogida de datos que incluía: nombre del hospital, fecha de nacimiento, sexo, peso, fecha de ingreso y de alta en UCIP, causa de IRA [neumonía, crisis de broncoespasmo, bronquiolitis, SDRA, edema agudo de pulmón (EAP), laringitis, otras infecciones respiratorias especialmente pacientes con exacerbaciones de una IRC, otros] enfermedad de base [inmunodeficiencia, sepsis,

cardiopatía, ENM, displasia broncopulmonar (DBP), enfermedad pulmonar restrictiva, parálisis cerebral infantil (PCI), prematuridad, otros], puntuación del PRISM III-24, duración de la VNI (horas), tipo de interfase, tipo de respirador, modo ventilatorio empleado, uso de sedantes, uso de SNG, horas a dieta absoluta, causa de fracaso de la VNI, mortalidad y causas de mortalidad (relacionada o no con el uso de la VNI). Los datos clínicos recogidos fueron: FC y FR, SpO₂ y FiO₂ justo antes de la aplicación de la VNI y a las horas 1, 2, 6, 12 y 24 de inicio de la VNI, junto con la CPAP, EPAP e IPAP utilizada en cada momento.

Los valores de EPAP en los pacientes ventilados con dos niveles de presión y las presiones aplicadas en el caso de utilizar CPAP fueron analizadas de forma conjunta. Por otro lado, se consideraron por separado los valores de IPAP.

En el caso de pacientes que estuvieran recibiendo oxígeno a través de una mascarilla de Venturi se calculó la FiO₂ en función de la escala especificada en este tipo de mascarillas. Si se habían empleado gafas nasales se estimó la FiO₂ recibida en función del flujo de oxígeno aplicado en litros por minuto (lpm): 1, 2, 3 y 4 lpm correspondían a una FiO₂ del 24, 28, 32 y 36% respectivamente. En el caso de bronquiolitis y de asma se registró también el score clínico de asma modificado de Wood en los momentos indicados. Para el registro adecuado de estos valores, se anotaron aquellos que permanecieron estables durante al menos 2 minutos y siempre que el paciente no estuviese llorando. Los criterios para el diagnóstico de SDRA fueron los de la American-European Consensus Conference en SDRA ⁽⁷⁷⁾.

El anexo I incluye la hoja de recogida de datos utilizada.

Los pacientes que precisaron el uso de VNI en varias ocasiones fueron considerados como episodios individuales cada uno de ellos, ya que en cada ocasión las nuevas variables podrían modificar la respuesta a la VNI.

4.8. Resultado de la VNI

Se consideró que la VNI tuvo éxito cuando se observó una mejoría clínica, determinada finalmente con la retirada de la VNI. El fracaso de la VNI se consideró cuando fue necesaria la intubación endotraqueal y la conexión a VMC por progresión de la insuficiencia respiratoria o por aparición de contraindicaciones durante el uso de la VNI.

Los criterios de intubación fueron SpO₂ menor del 85% o pCO₂ venosa por encima de 65 mmHg o empeoramiento de la disnea a pesar de uso de VNI con parámetros máximos, o la aparición de algún criterio de exclusión. Los parámetros máximos de VNI utilizados fueron IPAP \geq 20 cmH₂O o CPAP o EPAP \geq 12 cmH₂O con una FiO₂ del 100%.

Según el momento del fracaso, se clasificaron los casos en fracaso precoz (los ocurridos en las primeras 6 horas), fracaso intermedio (aquel que se producía entre las 6 y las 24 horas) y tardío (si aparecía después de las 24 horas).

4.9. Análisis estadístico

4.9.1. Análisis descriptivo

Para la descripción de la muestra se utilizaron descriptivos simples como la media y la desviación estándar para aquellas variables con una distribución

normal y en caso contrario, se utilizaron la mediana y el rango intercuartílico. Las frecuencias relativas o absolutas fueron empleadas para describir las variables categóricas.

Se analizaron los datos en base a tres grupos diferenciados: VNI sin VMC previa, VNI electiva postextubación y VNI de rescate postextubación. Dentro de cada conjunto, se analizaron dos subgrupos en función de la respuesta a la VNI: grupo éxito y grupo fracaso.

Las variables cuantitativas continuas se compararon entre los distintos grupos utilizando pruebas paramétricas (T de Student) en el caso de variables con distribución normal y aquellas con distribución no normal con pruebas no paramétricas (U de Mann Whitney). Por otro lado, las variables cualitativas se compararon mediante la prueba de Chi cuadrado (χ^2).

En el caso de la VNI electiva y de rescate postextubación, se comparó la evolución de los parámetros clínicos basándonos en la medida L1 y aproximando la distribución mediante el *general bootstrap algorithm* (gBA)⁽¹⁰⁹⁾. La medida L1 entre dos funciones se calculó realizando la integral del valor absoluto de la diferencia entre ambas.

No se incluyeron en el análisis estadístico los cocientes SF correspondientes a valores de SpO₂ superiores a 97%, ya que la correlación lineal entre la SpO₂ y la p_aO₂ se pierde por encima de ese valor.

4.9.2. Análisis predictivo

Se realizó un análisis de regresión logística binaria para identificar posibles predictores de fracaso de la VNI. Se hizo además un análisis de

regresión logística múltiple antes del inicio de la VNI y a las 1, 2, 6, 12 y 24 horas. Las variables que presentaron en el análisis univariante un valor de p menor de 0,1 fueron incluidas en el análisis multivariante (evitando la colinealidad entre las variables). La $p_v\text{CO}_2$ fue excluida del análisis debido a la escasez de valores recogidos. La edad se incluyó en el análisis multivariante para evitar el factor de confusión debido a dicha variable. Se utilizaron curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC) para encontrar los puntos de corte de los modelos predictivos obtenidos. Se empleó el área bajo la curva (AUC) como medida de la capacidad de predicción.

En todo el estudio, una $p < 0,05$ se consideró como estadísticamente significativa.

4.10. Aspectos éticos

El trabajo fue evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación del Hospital Universitario Central de Asturias.

5. RESULTADOS

5.1. Descripción general de la muestra

Durante el periodo de estudio, se recogieron 551 episodios de VNI (477 pacientes). En 390 casos (369 pacientes) se utilizó la VNI como primera medida de soporte respiratorio en la IRA refractaria a tratamiento médico convencional y en 161 casos (140 pacientes) se aplicó tras la retirada de la VMC (casos postextubación).

Los casos de VNI postextubación se dividieron en VNI electiva y VNI de rescate, con un total de 100 casos (83 pacientes) y 61 casos (60 pacientes) en cada grupo, respectivamente.

La figura 1 muestra la distribución de los episodios incluidos en el estudio.

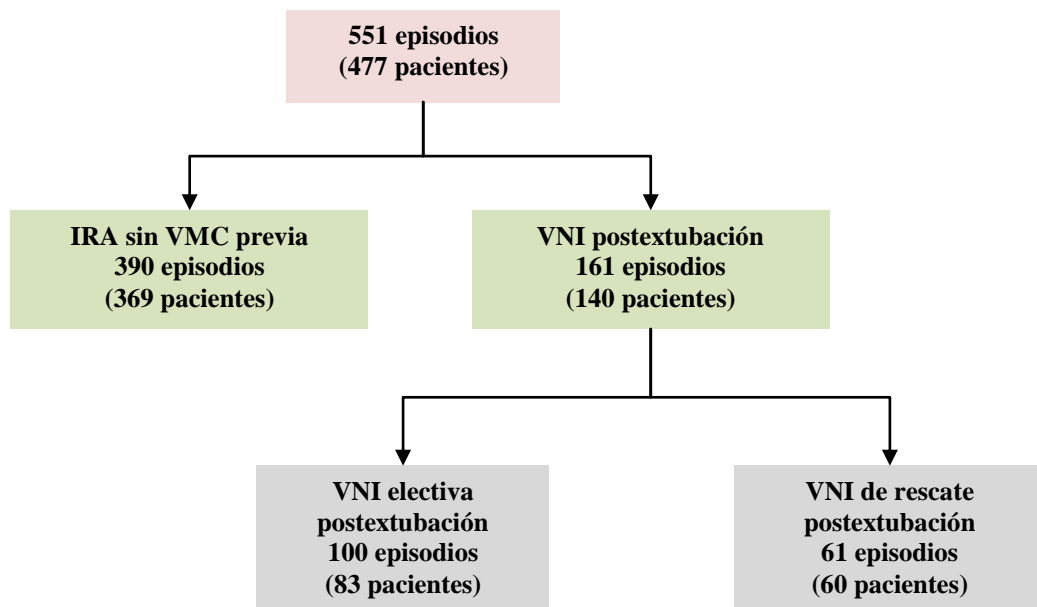


Figura 1. Diagrama de flujo que muestra la distribución de los episodios incluidos en el estudio.

IRA: insuficiencia respiratoria aguda; VMC: ventilación mecánica convencional; VNI: ventilación no invasiva.

Los hospitales que participaron en el estudio incluyeron cada uno de ellos una muestra diferente de episodios, como se muestra en la figura 2.

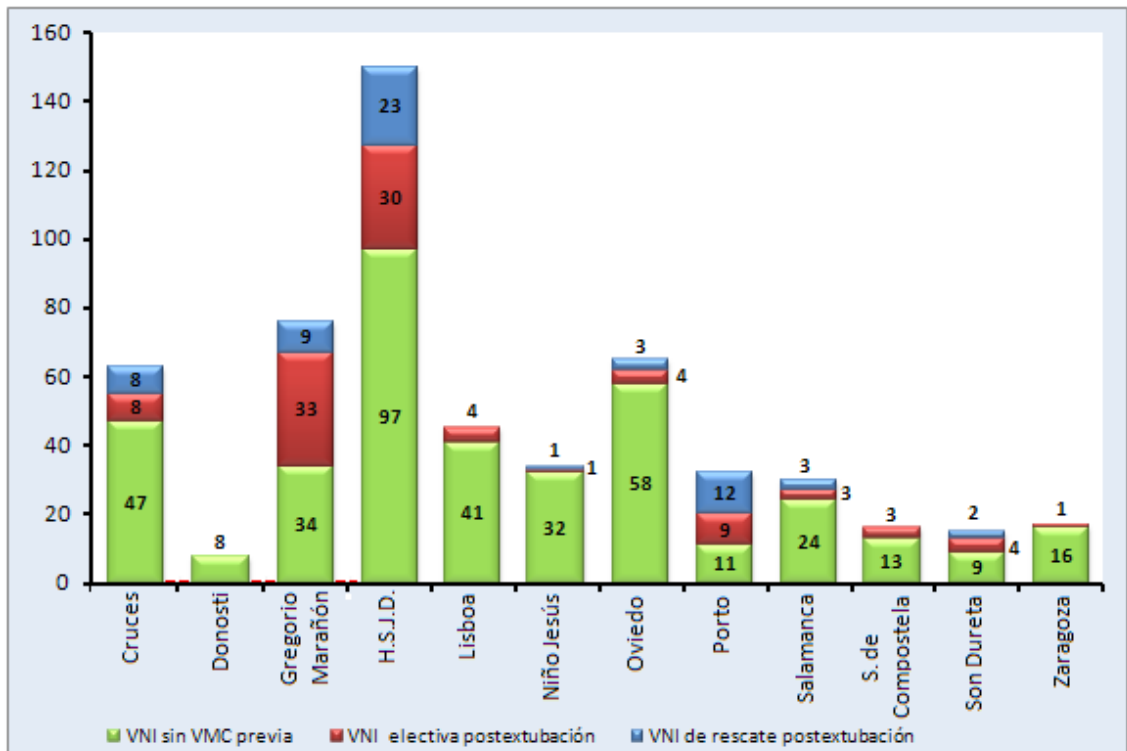


Figura 2. Distribución de los casos en función de cada unidad participante en el estudio.

VNI: ventilación no invasiva. VMC: ventilación mecánica convencional. HSJD: Hospital San Juan de Dios.

La tasa media global de éxito fue de 81,9%. La tasa de mortalidad fue de 3,6%. La figura 3 muestra la distribución de las tasas de éxito y mortalidad en los distintos grupos estudiados.

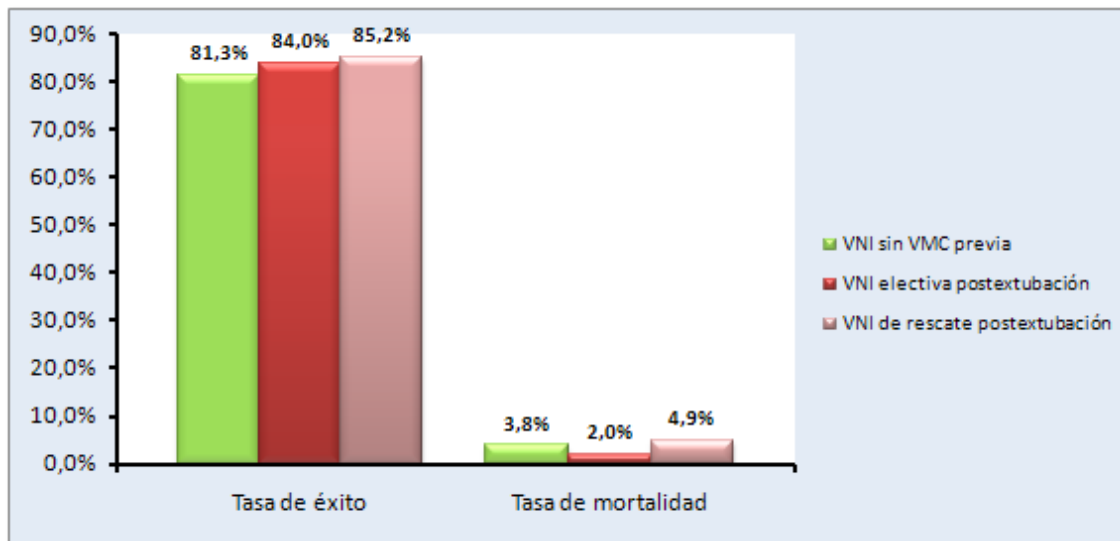


Figura 3. Tasas de éxito y mortalidad en los distintos grupos.

VNI: ventilación no invasiva. VMC: ventilación mecánica convencional.

La interfase más utilizada fue la mascarilla naso-bucal (41,2%), seguida de las cánulas nasales (26%) (figura 4). En el grupo de pacientes sin VMC previa y en el grupo de pacientes con VNI de rescate postextubación, la mascarilla naso-bucal fue también la interfase que se empleó con mayor frecuencia (40,8% y 52,5%, respectivamente). Sin embargo, en el grupo de pacientes con VNI electiva postextubación, las interfases más empleadas fueron el tubo cortado nasofaríngeo y la mascarilla buconasal (37 y 36% respectivamente). Si analizamos el uso de las interfases en función de la enfermedad causante de la IRA, la mascarilla buconasal es también la más frecuente en todas ellas, salvo en el caso de la bronquiolitis, donde las cánulas nasales fueron más utilizadas con un 48,2% ($p < 0,001$). En el caso de los menores de 6 meses de edad, la interfase más utilizada fueron las cánulas nasales con un 48,4%, mientras que en los mayores de esa edad fue la mascarilla buconasal, que se eligió en un 75,6% de los casos ($p < 0,001$).

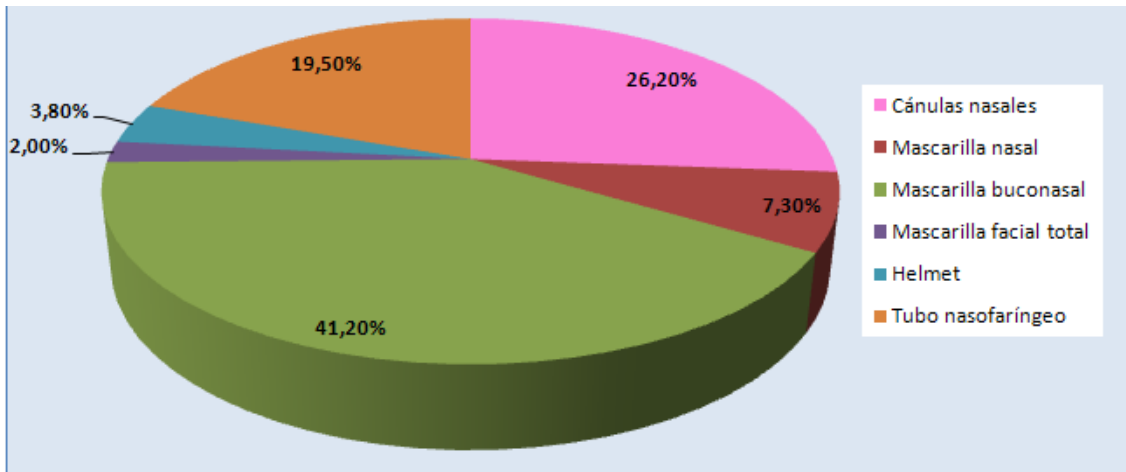


Figura 4. Distribución del tipo interfase empleada en el total de la muestra (valores en porcentaje).

En un 85,3% de los casos se utilizaron respiradores específicos de VNI y en el resto, respiradores convencionales con módulo de VNI. El respirador más comúnmente utilizado fue BiPAP Vision® (Respironics, Pittsburg, PA) con un 36,8% de los episodios. El resto de respiradores específicos de VNI empleados fueron Carina® (Dräger, Lübeck, Germany), Giulia® (Ginevri, Roma, Italy), Infant-Flow™ (EME, Brighton, England) y en otros casos diferentes respiradores domiciliarios. En el caso de los niños menores de 12 meses, el respirador más utilizado fue Infant-Flow™ representando un 25,7% de los casos, mientras que en los más mayores de esa edad resultó ser BiPAP Vision®, siendo elegido en un 66% de los episodios.

5.2. Grupo sin VMC previa

5.2.1. Estudio descriptivo

5.2.1.1. Características basales

Las características basales de la muestra (edad, peso, sexo, causa de IRA, enfermedad de base, PRISM-III; FC, FR, FiO₂, SpO₂, SF, pCO₂ venosa, pH venoso y lactato venoso antes del inicio del tratamiento con VNI) se expresan en la tabla II.

Tabla II. Características basales de la muestra expresadas en número absoluto y porcentaje, mediana (rango intercuartílico) o media (desviación estándar) según corresponda.

	MUESTRA TOTAL (N=390)
Edad (meses)	6,6 (1,5-26,5)
Peso (Kg)	7 (4,2-12)
Sexo	
• Varón	59%
• Mujer	41%
Causa de IRA- N° (%)	
• Neumonía	65 (16,6%)
• Crisis de broncoespasmo	53 (13,6%)
• Bronquiolitis	164 (42,1%)
• SDRA	10 (2,5%)
• EAP	16 (4,1%)
• Laringitis	7 (1,8%)
• Infección respiratoria	36 (9,3%)
• Otros	39 (10%)

Enfermedad de base-Nº(%)	
• Ninguna	213 (54,7%)
• Inmunodeficiencia	13 (3,3%)
• Sepsis	3 (0,8%)
• Cardiopatía	28 (7,1%)
• Enfermedad neuromuscular	18 (4,6%)
• Displasia broncopulmonar	13 (3,3%)
• Enfermedad pulmonar restrictiva	2 (0,5%)
• PCI	19 (4,9%)
• Prematuridad	21 (5,4%)
• Otros	60 (15,4%)
PRISM-III	3 (0-5)
FC inicial (lpm)	158,6 (26,8)
FR inicial (rpm)	49,7 (18,2)
FiO₂ inicial (%)	50,7 (28,4)
SpO₂ inicial (%)	95,4 (4,4)
SF antes de VNI*	261,1 (155,7-356,7)
pCO₂ venosa inicial (mmHg)	55,9 (45-66)
pH venoso inicial	7,31 (7,25-7,37)
Lactato venoso inicial (mmol/l)	1,7 (1,2-2,4)

SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; EAP: edema agudo pulmonar; PCI: parálisis cerebral infantil; PRISM: *pediatric risk of mortality*; FC: frecuencia cardiaca; lpm: latidos por minuto; FR: frecuencia respiratoria; rpm: respiraciones por minuto; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; SpO₂: saturación transcutánea e oxígeno; cociente SF: índice saturación transcutánea de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; pCO₂: presión parcial de CO₂ en sangre; mmHg: milímetros de mercurio; mmol/L: milimol/litro. * Las SpO₂>97% fueron excluidas para el cálculo del cociente SF.

La bronquiolitis fue la principal patología causante de la IRA, la cual representa un 42,1% de los casos. Otras causas frecuentes de IRA fueron neumonía y broncoespasmo. Más de la mitad de los episodios se presentaron en niños previamente sanos. En el caso de los pacientes con algún tipo de patología de base, las enfermedades más frecuentes fueron cardiopatía y prematuridad (tabla II).

Entre los pacientes que precisaron VNI en más de una ocasión (N=15), la mediana de número de episodios fue 2 (rango intercuartílico 2-3). Sólo dos de esos pacientes no tenían enfermedad de base, el resto presentaban diferentes patologías: dos casos de cardiopatía, dos casos de prematuridad, dos casos de parálisis cerebral, un caso de ENM, otro de DBP y los cinco restantes presentaron otras enfermedades diferentes.

5.2.1.2. Modo de ventilación

La CPAP fue elegida como primer escalón de soporte respiratorio en 122 episodios (31,3%).

De los casos en los que se inició la ventilación con CPAP, 28 de esos 122 (23%) precisaron posteriormente soporte con BLPAP por empeoramiento y/o ausencia de mejoría de la dificultad respiratoria. El resto (268 episodios) fueron tratados desde el inicio con dos niveles de presión.

Los pacientes que fueron ventilados inicialmente con CPAP tuvieron mayores posibilidades de éxito que los que comenzaron con dos niveles de presión (91% vs 76,8%; $p=0,001$).

Casi un 67% de de los casos ventilados inicialmente con CPAP corresponden a episodios de bronquiolitis. Si se excluyen los pacientes con bronquiolitis, la CPAP fue elegida como método inicial de ventilación en un 18% de los casos.

Los pacientes que fueron ventilados inicialmente con CPAP presentaban una FiO₂ inicial menor (45,4% vs 52,8%, p=0,020) y un PRISM-III también menor (2,8 vs 4,2; p=0,006).

5.2.1.3. Duración de la VNI

La tabla III refleja la duración de la VNI en la totalidad de la muestra, así como diferenciando los episodios con éxito y con fracaso. La diferencia entre ambos grupos resultó estadísticamente significativa (p<0,001).

Tabla III. Duración de la ventilación no invasiva en el total de la muestra y en los grupos éxito y fracaso (la p se refiere a la comparación entre los dos últimos grupos). Los datos se expresan en mediana (rango intercuartílico).

	Muestra total (N=390)	Grupo éxito (N=317)	Grupo fracaso (N=73)	p
Duración VNI (horas)	48 (21-83)	60 (33-91)	13 (4-32,5)	<0,001

VNI: ventilación no invasiva.

5.2.1.4. Presiones administradas

Las figuras 5 y 6 reflejan las diferentes IPAP y EPAP administradas a lo largo del periodo de estudio en el grupo éxito y fracaso.

Las IPAP utilizadas a lo largo del periodo de estudio mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo éxito y fracaso, a la hora, 2h, 6h, 12h y 24 h ($p=0,019$, $p=0,008$, $p=0,007$, $p=0,001$, $p=0,005$; respectivamente).

La EPAP a las 12 horas también fue mayor en el grupo fracaso que en el otro grupo ($p=0,006$).

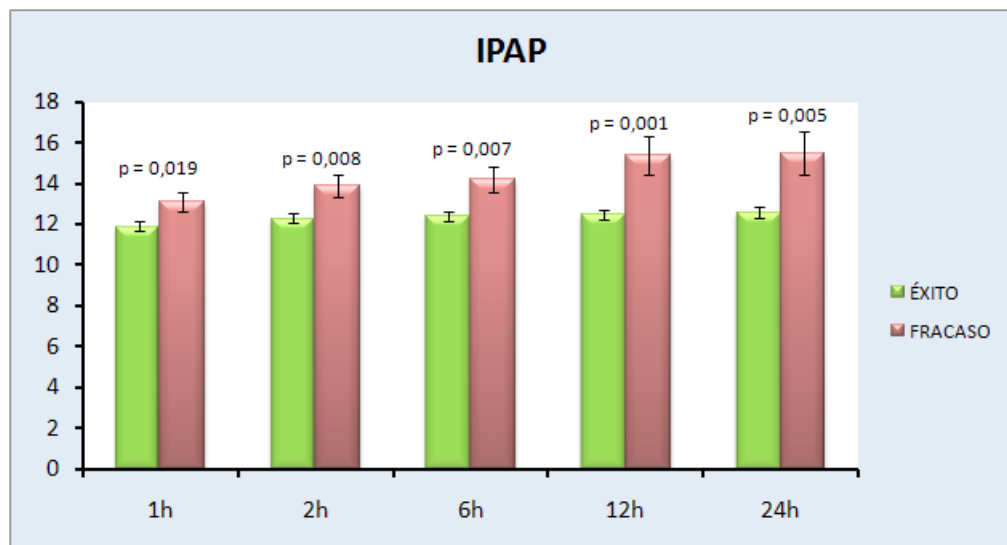


Figura 5. Evolución de la IPAP administrada a lo largo del tiempo según el grupo éxito y fracaso, expresada en media y error típico. El valor de “p” se refiere a la significación estadística.

IPAP: presión positiva inspiratoria sobre la vía aérea (*inspiratory positive airway pressure*).

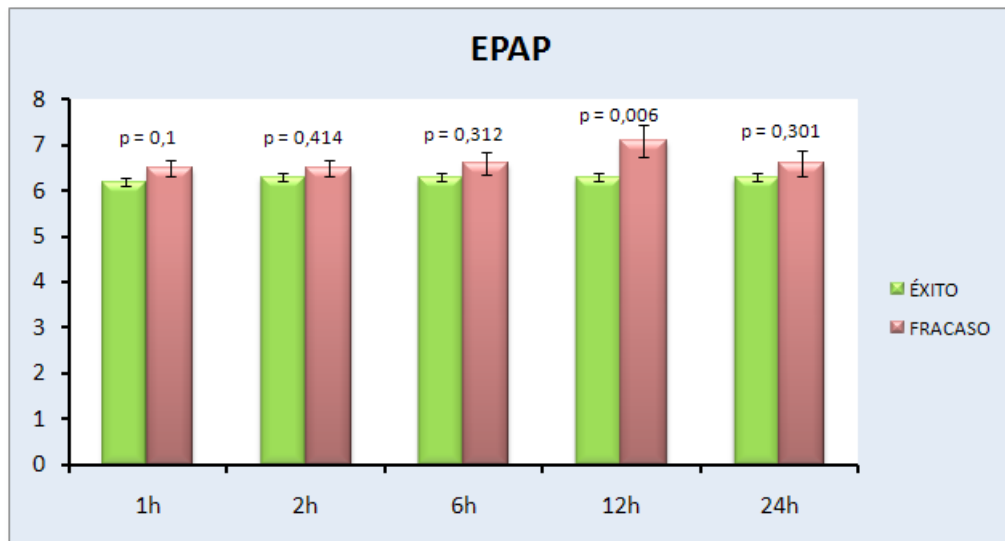


Figura 6. Evolución de la EPAP administrada a lo largo del tiempo según el grupo éxito y fracaso, expresada en media y error típico. El valor de “p” se refiere a la significación estadística.

EPAP: presión positiva al final de la espiración sobre la vía aérea (*end-expiratory positive airway pressure*).

5.2.1.5. Evolución de los parámetros clínicos

Las figuras 7 a 10 muestran la evolución de los parámetros clínicos FC, FR, FiO₂ y SpO₂ en los diferentes grupos según la respuesta a la VNI.

El descenso de la FC y de la FR a las 6 y a las 12 horas fue mayor en el grupo éxito que en el grupo fracaso, hallándose los siguientes resultados corregidos en función de la edad de los pacientes:

- ▼FC 6h éxito 20 lpm (5-37), fracaso 12 lpm [(-2)- 28,3]; p=0,044; OR: 0,986, IC 95%: 0,973-1,000.
- ▼FC 12h éxito 24 lpm (6-40), fracaso 15 lpm (0-21,5); p=0,026, OR: 0,984; IC 95%: 0,971-0,998.

- ▼FR 6h éxito 10 rpm (1-20), fracaso 4,5 rpm [(-6)-12,5]; p=0,008; OR: 0,976, IC 95%: 0,958-0,994.
- ▼FR 12h éxito 11 rpm (1-22), fracaso 5 rpm [(-3,8)-14,5]; p=0,045; OR: 0,977, IC 95%: 0,954-0,999.

El descenso de la FiO_2 fue mayor en el grupo éxito que en el grupo fracaso a las 24 horas: ▼ FiO_2 24 h éxito 6% [(-4)-35], fracaso -0,5% [(-15,5)-10], p=0,018.

La mejoría en la SpO_2 fue mayor a las 2 y a las 6 horas en el grupo éxito que en el grupo fracaso: ΔSpO_2 2h éxito 1% [(-1)-4], fracaso 0% [(-2)-2,8], p=0,001; ΔSpO_2 6h éxito 1% [(-1)-4], fracaso 0% [(-2,3)-2,3], p=0,025.

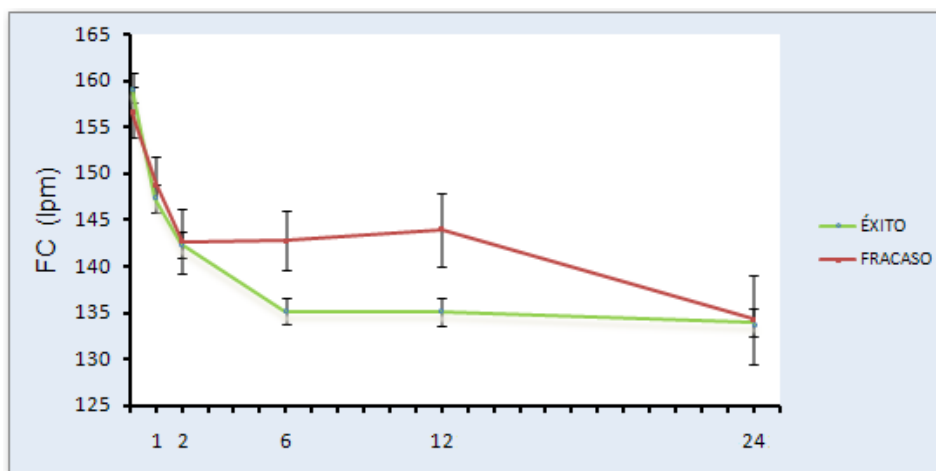


Figura 7. Evolución de la frecuencia cardiaca en los pacientes en los que la ventilación no invasiva fue efectiva (línea verde) y en los que fracasó (línea roja), representada en media y error típico.

FC: frecuencia cardiaca. lpm: latidos por minuto.

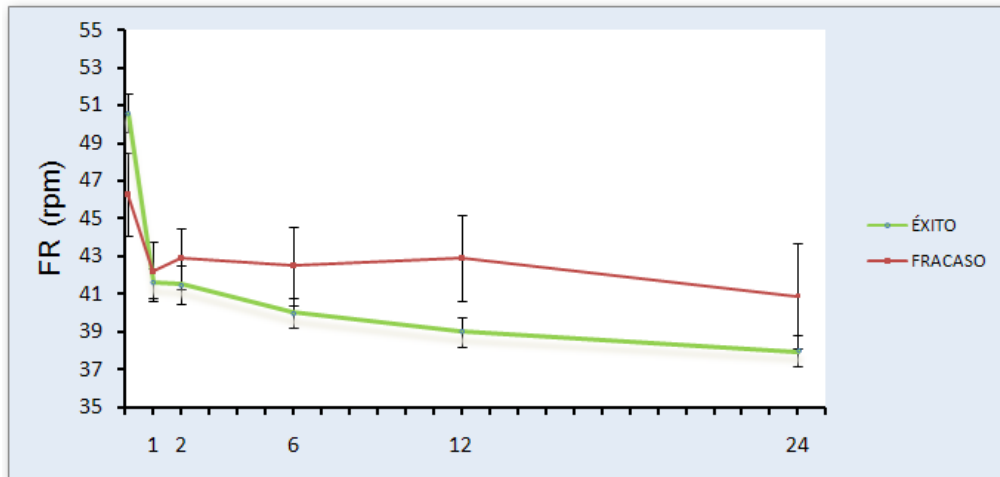


Figura 8. Evolución de la frecuencia respiratoria en los pacientes en los que la ventilación no invasiva fue efectiva (línea verde) y en los que fracasó (línea roja), representada en media y error típico.

FR: frecuencia respiratoria. rpm: respiraciones por minuto.

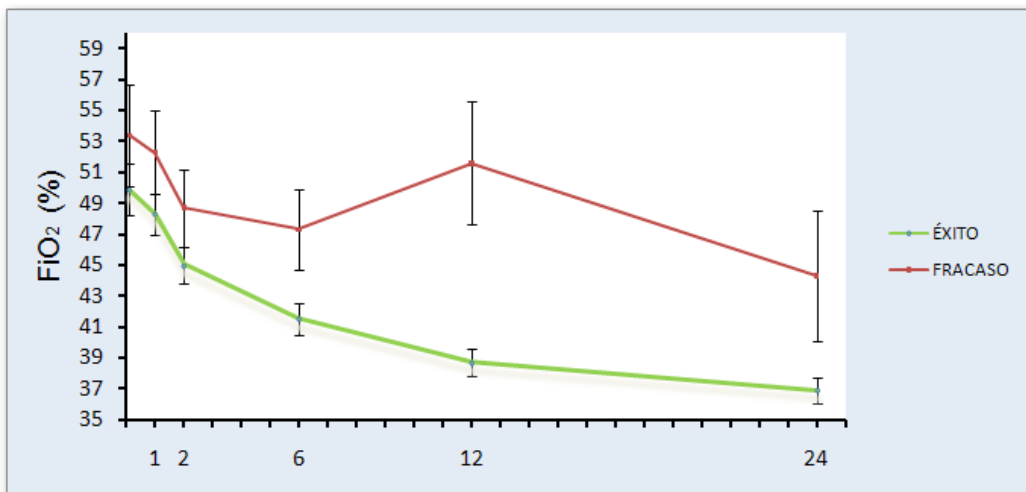


Figura 9. Evolución de la fracción inspirada de oxígeno en los pacientes en los que la ventilación no invasiva fue efectiva (línea verde) y en los que fracasó (línea roja), representada en media y error típico.

FiO₂: fracción inspirada de oxígeno.

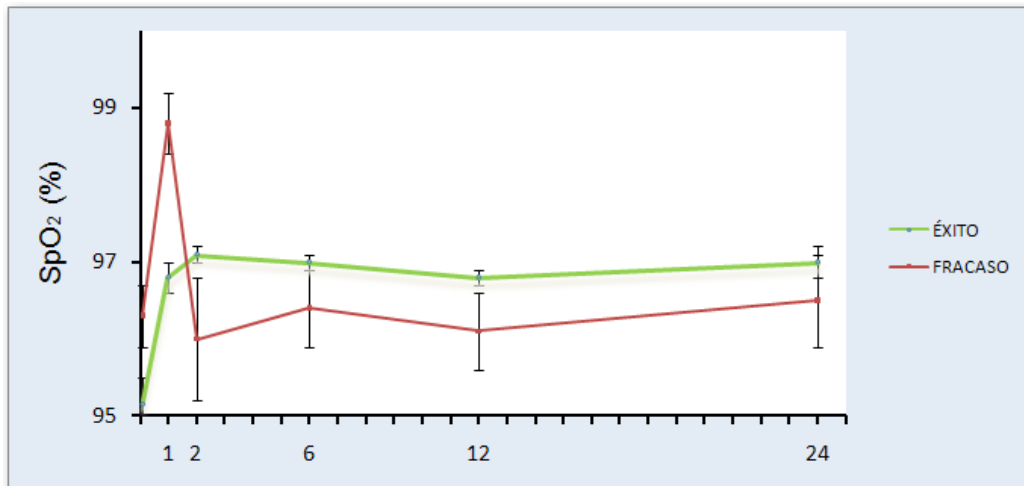


Figura 10. Evolución de la saturación transcutánea de oxígeno en los pacientes en los que la ventilación no invasiva fue efectiva (línea verde) y en los que fracasó (línea roja), representada en media y error típico.

SpO₂: saturación transcutánea de oxígeno.

5.2.1.6. Evolución del cociente SF

La figura 11 muestra el valor del cociente SF a lo largo del periodo de estudio en el grupo éxito y fracaso, que resultó estadísticamente más alto en el grupo éxito excepto antes del inicio de la VNI ($p=0,170$) y a las 2 horas ($p=0,059$).

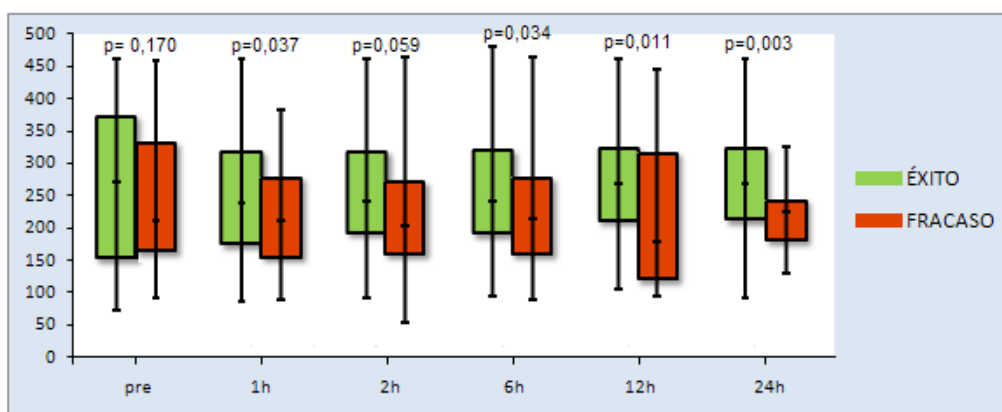


Figura 11. Evolución del cociente saturación transcutánea de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno en los pacientes en los que la ventilación no invasiva fue efectiva (caja verde) y en los que fracasó (caja roja), representado en mediana,

rango intercuartilico y rango. El valor de “p” se refiere a la significación estadística.

5.2.1.7. Uso de SNG. Horas a dieta absoluta.

La SNG se utilizó en el 62,8% de los pacientes. Permanecieron a dieta absoluta durante 12 horas (3-24), expresados en mediana y rango intercuartílico. Los pacientes en los que no se utilizó SNG no permanecieron más horas a dieta absoluta que aquellos que sí que la tuvieron [12 horas (3,3-24) vs 12 horas (2-24); $p=0,688$]. Los pacientes en los que se empleó la SNG tenían menor edad que aquellos en los que no se usó [4 meses (1,1-12,1) vs 31,1 meses (10,7-85,4); $p<0,001$].

5.2.1.8. Sedación

El 49,5% de los pacientes precisaron sedación, siendo el sedante más utilizado el midazolam (16,9%). La figura 12 muestra el uso de sedación en función de la respuesta a la VNI. El uso de la sedación no se asoció a mayor riesgo de fracaso de la VNI ($p=0,254$). Ninguno de los episodios de fracaso se asoció al uso de sedación en opinión de los médicos responsables.

Los pacientes ventilados con CPAP precisaron menos sedación que el grupo de pacientes ventilados con BLPAP (23,8% vs 61%, $p<0,001$).

El grupo de pacientes que recibieron sedación no presentaba una edad diferente que los individuos que no recibieron sedación [7,4 meses (2,0-18,5) vs 4,6 meses (1,2-42,6); p=0,918].

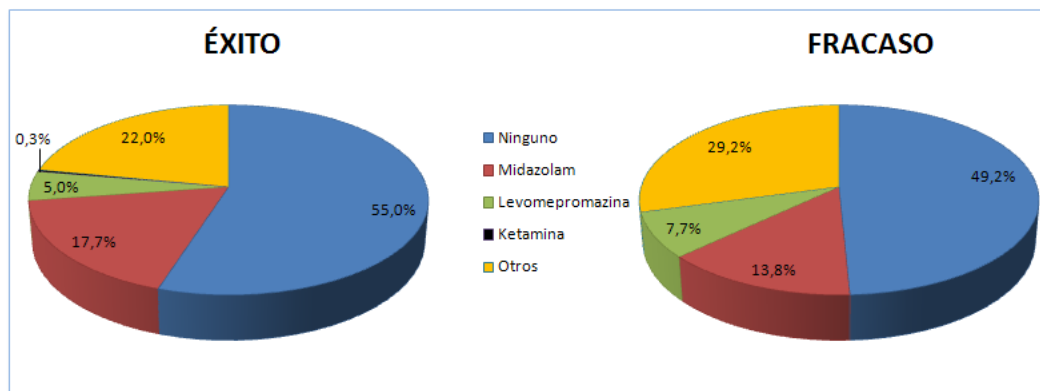


Figura 12. Uso de sedación en los diferentes grupos éxito y fracaso.

5.2.1.9. Éxito de la VNI. Causas de fracaso de la VNI.

La tasa media de éxito fue de 81,3%. Las causas de fracaso de la VNI más frecuentes fueron la hipoxemia progresiva (18,9%) y la hipercapnia (16,2%). La figura 13 muestra las causas de fracaso según el momento en el que tuvo lugar el mismo. En total en este estudio se produjeron 73 fracasos: 27 de ellos antes de las 6 horas (fracaso precoz), 26 episodios entre las 6 y las 24 horas (fracaso intermedio) y 20 casos después de las primeras 24 horas.

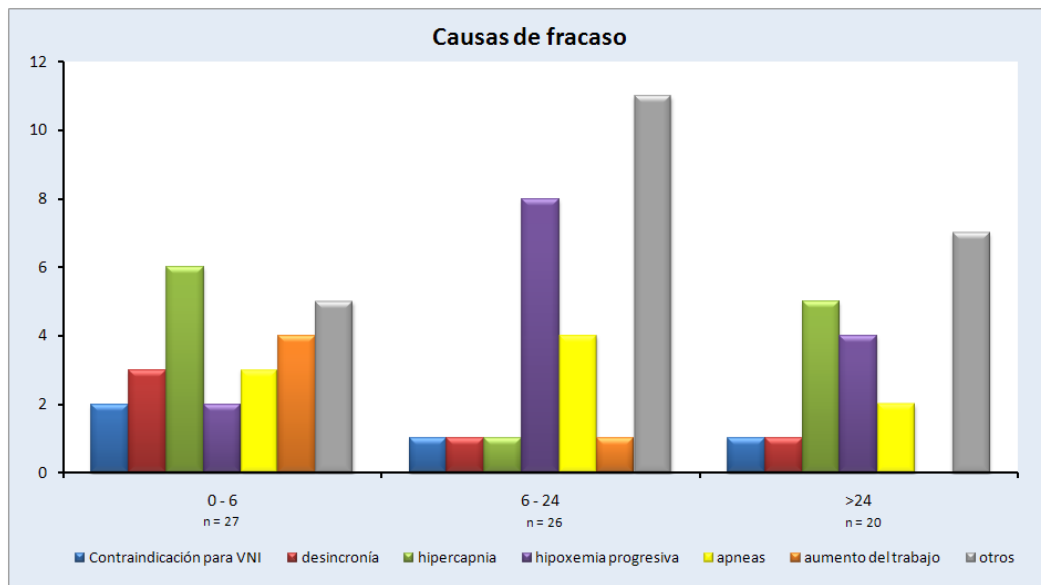


Figura 13. Causas de fracaso en números absolutos de la ventilación no invasiva según el momento en el que tuvo lugar.

VNI: ventilación no invasiva.

5.2.1.10. Estancia en UCIP

La tabla IV expresa la estancia en UCIP de la muestra total y en el grupo éxito y fracaso por separado.

Tabla IV. Estancia en UCIP expresada en mediana y rango intercuartílico. La columna de la “p” hace referencia al nivel de significación estadística.

	Muestra total (N=390)	Grupo éxito (N=317)	Grupo fracaso (N=73)	p
Estancia en UCIP (días)	6 (3-9)	5 (3-7)	13 (7-18)	0,001

UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos.

5.2.1.11.Mortalidad

La tasa de mortalidad general fue de 3,8% (15 pacientes). La tasa de mortalidad es mayor en el grupo fracaso (9 pacientes, 12,3%), que en el grupo de éxito (6 pacientes, 1,9%); $p < 0,001$. Ningún caso tuvo relación directa con el uso de VNI, según la impresión del médico responsable del paciente en cada caso. Los fallecimientos que se produjeron en el grupo éxito se debieron a la progresión de la enfermedad de base (no relacionada con la VNI y sin relación con un problema respiratorio agudo), al menos 48 horas tras la retirada de la VNI. Los fallecimientos producidos en el grupo fracaso se debieron a la enfermedad de base en cinco casos, a una limitación del esfuerzo terapéutico en dos, en un caso a hemorragia pulmonar y en otro a fracaso multiorgánico.

5.2.1.12.Análisis descriptivo según la enfermedad causante de la IRA

La tabla V muestra la distribución de los pacientes en función de la causa de la IRA según pertenezcan al grupo éxito o fracaso y las tasas de intubación para cada una de ellas. La causa de IRA con una tasa de fracaso mayor que el resto de etiologías fue el SDRA ($p=0,010$).

Tabla V. Causas de insuficiencia respiratoria aguda en el grupo éxito y fracaso, expresadas en número absoluto y porcentaje. Tasas de intubación en función de la causa de la insuficiencia respiratoria aguda.

Causa de IRA- N° (%)	Grupo éxito (N=317)	Grupo fracaso (N=73)	Tasa de intubación
Neumonía	54 (17,0%)	11 (15,1%)	17,2%
Crisis de broncoespasmo	43 (13,6%)	10 (13,7%)	18,9%
Bronquiolitis	136 (42,9%)	28 (38,4%)	17,1%
SDRA	5 (1,5%)	5 (6,8%)	50%
EAP	15 (4,7%)	1 (1,4%)	6,3%
Laringitis	5 (1,6%)	2 (2,7%)	28,6%
Infección respiratoria	30 (9,5%)	6 (8,2%)	16,7%
Otros	29 (9,1%)	10 (13,7%)	25%

IRA: insuficiencia respiratoria aguda; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; EAP: edema agudo de pulmón.

A) Neumonía

En el estudio se incluyeron 65 pacientes en los cuales la causa de la IRA fue una neumonía. La edad media de este grupo de pacientes fue 21,7 (9,8-50,7) meses, en el grupo que no precisó posteriormente intubación la media de edad fue de 30 (9,5-77,6) meses, mientras que en el grupo que sí precisó intubación fue de 14,7 (9,9-18,5) meses, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

El 48,4% de los pacientes recibieron sedación, siendo el sedante más utilizado el midazolam, en un 39,3% de los pacientes.

La tasa media de éxito fue de 82,8% (11 pacientes precisaron intubación). Las causas de fracaso de la VNI más frecuentes fueron la hipoxemia progresiva (27,3%) y la hipercapnia (18,2%). La tasa de mortalidad fue de 3,1% (2 pacientes, todos ellos pertenecían al grupo que no fueron intubados, teniendo en cuenta que uno de ellos tenía una limitación del esfuerzo terapéutico con orden de no intubación y el otro paciente falleció por progresión de su enfermedad de base).

Crisis de broncoespasmo

De los 53 pacientes que precisaron soporte respiratorio con VNI por crisis de broncoespasmo, un 81,1% (43 pacientes) fueron tratados con éxito, sin requerir intubación posterior. La causa de fracaso más frecuente fue la hipercapnia, representando un 20% de los casos. Dos pacientes (3,8%) fallecieron, perteneciendo uno al grupo éxito y el otro paciente al grupo contrario.

En este grupo un 67,9% de los pacientes precisaron sedación, en la mitad de ellos se utilizó el midazolam.

La edad media de estos pacientes fue de 18,3 (10,5-63,7) meses, no encontrándose diferencias significativas entre el grupo que no precisó intubación y en el que la VNI fracasó [19,5 (11,1-63,3) vs 15,1 (8,4-71,7) meses, $p=0,464$].

B) Bronquiolitis

El grupo de pacientes en los cuales la causa de la IRA fue la bronquiolitis constaba de 164 pacientes. La tasa media de éxito fue de 82,9%. Entre las causas

de fracaso de VNI, destacan la hipercapnia (18,9%) y la presencia de apneas (14,8%). Un sólo paciente falleció, el cual precisó intubación.

Casi un 50% de los episodios fueron ventilados inicialmente con CPAP.

La mitad de los pacientes precisaron sedación, siendo el sedante más utilizado el midazolam (32,1%).

La edad media de los pacientes fue 1,6 (0,8-3,3) meses, sin diferencias entre el grupo éxito y fracaso [1,6 (0,8-3,3) vs 1,6 (0,8-3,7) meses, $p=0,682$].

C) Síndrome de dificultad respiratoria aguda

Se observaron similares tasas de intubación entre las diferentes causas de IRA, salvo en el caso del SDRA, en el cual precisaron intubación 5 de 10 pacientes ($p=0,010$). La causa de fracaso más frecuente fue la hipoxemia progresiva.

Uno de los casos de SDRA que fue tratado con VNI con éxito murió debido a su enfermedad de base, mientras que 4 de los 5 pacientes tratados con VNI que precisaron finalmente intubación, fallecieron.

La duración de la VNI en los pacientes con SDRA que precisaron intubación fue de 16 (7,5) horas (media y D.E.) y 18 (10-21) horas (mediana y rango intercuartilico). En el grupo éxito la duración de la VNI fue de 141 (133,6) horas y 48 (18,5-247,5) horas.

La edad media de los pacientes fue de 22,6 (4,9-133,5) meses, en el grupo fracaso 6,6 (3,8-128,9) meses y 94,1 (6,5-142,4) meses en el grupo éxito ($p=0,659$).

El 50% de los pacientes precisaron sedación, siendo el más utilizado el midazolam.

D) Edema agudo de pulmón

Se incluyeron 16 pacientes con este diagnóstico, de ellos 15 no precisaron intubación (93,8%), la tasa de éxito más alta entre los diferentes grupos. Sólo un paciente precisó intubación y la razón fue la progresión de la enfermedad. No falleció ningún paciente.

Precisaron sedación un 18,8% de los pacientes.

La edad media de este grupo de pacientes en los que la VNI se utilizó con éxito fue de 23 (9, 7-109,6) meses. El paciente que precisó intubación tenía 19 días.

E) Laringitis

Se incluyeron 7 pacientes con laringitis, fracasando la VNI y precisando intubación dos de ellos. Ningún paciente falleció. Tres pacientes precisaron sedación.

La edad media de los pacientes fue de 8 (2,9-18,3) meses, 8,8 (2,6-21,1) en el grupo éxito y 6,4 (4,8-8) meses en el grupo fracaso, $p=0,532$.

F) Infección respiratoria

Treinta de los 36 pacientes (83,3%) que fueron tratados con VNI debido a una infección respiratoria respondieron adecuadamente a este tipo de soporte respiratorio. Un paciente falleció, el cual pertenecía al grupo respondedor.

Casi un 45% de los pacientes recibieron sedación, siendo el fármaco más utilizado el midazolam.

La edad media de los pacientes fue de 20,4 (6-67,3) meses, en el grupo respondedor 24,2 (6-73,3) y 8,7 (4,1-17,7) meses en el grupo fracaso, $p=0,003$.

5.2.1.13. Análisis descriptivo según la patología de base

Más de la mitad de los pacientes no presentaba ninguna enfermedad de base (54,7%). Este grupo de pacientes tenía una tasa de éxito del 84,4%, que tiende a la significación estadística respecto a los que padecían algún tipo de enfermedad de base (84,4% vs 77,4%; $p=0,077$). La presencia de una cardiopatía fue la enfermedad de base con mayor frecuencia en este estudio, seguida de la prematuridad y la PCI. La tabla VI representa la distribución de los pacientes en función de la enfermedad de base en el grupo éxito y fracaso y las tasas de intubación de cada una de ellas.

Tabla VI. Enfermedades de base en el grupo éxito y fracaso, expresadas en número absoluto y porcentaje. Tasas de intubación en cada una de las enfermedades de base.

Enfermedad de base N°(%)	Grupo éxito (N=317)	Grupo fracaso (N=73)	Tasa de intubación
Ninguna	180 (57,7%)	33 (45,2%)	15,6%
Inmunodeficiencia	9 (2,8%)	4 (5,5%)	30,8%
Sepsis	1 (0,3%)	2 (2,7%)	66,7%
Cardiopatía	23 (7,3%)	5 (6,8%)	17,9%
Enfermedad neuromuscular	16 (4,8%)	2 (2,7%)	11,8%
Displasia broncopulmonar	10 (3,2%)	3 (4,1%)	23,1%
Enfermedad pulmonar restrictiva	0%	2 (2,7%)	100%
PCI	18 (5,5%)	1 (1,4%)	5,3%
Prematuridad	13 (4,2%)	8 (11%)	38,1%
Otros	47 (14,5%)	13 (19,2%)	22%

PCI: parálisis cerebral infantil.

Entre las diferentes enfermedades de base, destaca que la tasa de fracaso entre los pacientes con prematuridad fue de un 38,1%. Considerando únicamente los pacientes con algún tipo de enfermedad de base, los que eran prematuros tenían una tasa de fracaso en el límite de la significación estadística respecto a aquellos que presentaban otro tipo de enfermedad (38,1% vs 20,8%; $p=0,076$). Los pacientes con el antecedente de prematuridad no presentaban un mayor riesgo de fracaso que aquellos sin enfermedad de base previa (OR 0,714; IC 95% 0,417-

1,223; $p=0,220$). Otras patologías de base contaron con muy pocos casos cada una, por lo que no se considera valorable el porcentaje de fracasos.

La tasa de éxito más alta se presentó en el grupo de pacientes con PCI (94,7%), el cual tiene 19 pacientes. Entre los pacientes que presentaban algún tipo de enfermedad de base, aquellos con PCI presentaban una tasa de fracaso significativamente más baja que aquellos que presentaban otro tipo de enfermedad de base (5,3% vs 25%, $p=0,05$).

5.2.2. Análisis predictivo

5.2.2.1. Características basales

La tabla VII refleja las características basales de la muestra dividiendo los episodios en los que la VNI se empleó sin uso previo de VMC según si esta técnica tuvo éxito o fracasó. La edad, el peso, la puntuación del PRISM-III y la pCO_2 venosa inicial presentaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Tabla VII. Características basales de los pacientes pertenecientes a los grupos éxito o fracaso. Las variables se expresan en media (desviación estándar) y mediana (rango intercuartílico). La columna “p” se refiere a la significación estadística al comparar las características entre los grupos.

	Grupo éxito (N=317)	Grupo fracaso (N=73)	P
Edad (meses)	6,6 (1,6-30)	5,8 (1,4-14,7)	0,015
Peso (Kg)	7 (4,4-13)	6 (3,5-10)	0,036
Sexo:			
• Varón	59,4%	56,2%	0,612
• Mujer	40,6%	43,8%	
PRISM-III	3 (0-4)	5,5 (1-9)	<0,001
FC inicial (lpm)	159,2 (27,7)	156,6 (23)	0,471
FR inicial (rpm)	50,6 (17,9)	46,3 (19)	0,071
FiO₂ inicial (%)	50 (28,7)	53,9 (26,8)	0,304
SpO₂ inicial (%)	95,2 (4,6)	96,3 (3,8)	0,065
SF antes de VNI*	264,3 (121)	234,6 (104,7)	0,170
pCO₂ venosa inicial (mmHg)	53,9 (44,4-64,2)	59,5 (49,2-74)	0,040
pH venoso inicial	7,31 (7,25-7,37)	7,3 (7,25-7,34)	0,926
Lactato venoso inicial (mmol/l)	1,7 (1,2-2,4)	1,4 (1,1-3,1)	0,756

IRA: insuficiencia respiratoria aguda; SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda; EAP: edema agudo de pulmón; PCI: parálisis cerebral infantil; PRISM: *pediatric risk of mortality*; FC: frecuencia cardiaca; lpm: latidos por minuto; rpm: respiraciones por minuto; FR: frecuencia respiratoria; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; SpO₂: saturación transcutánea de oxígeno; cociente SF: cociente saturación transcutánea de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; pCO₂: presión parcial de CO₂ en sangre. * Se excluyeron los valores de SpO₂>97% para el cálculo del cociente SF.

5.2.2.2. Análisis univariante

La tabla VIII resume las variables en las que se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariante entre el grupo éxito y el grupo fracaso.

Tabla VIII. Diferencias significativas en el análisis univariante para predecir la respuesta a la VNI.

	Grupo éxito (N=317)	Grupo fracaso (N=73)	p
Edad (meses)	6,6 (1,6-30)	5,8 (1,4-14,7)	0,015
Peso (Kg)	7 (4,4-13)	6 (3,5-10)	0,036
PRISM-III	3 (0-4)	5,5 (1-9)	<0,001
EPAP 12h	6,26 (1,44)	7,10 (2,02)	0,004
IPAP 1h	11,86 (3,37)	13,15 (3,81)	0,017
IPAP 2h	12,28 (3,50)	13,85 (3,80)	0,007
IPAP 6h	12,38 (3,51)	14,20 (3,60)	0,006
IPAP 12h	12,48 (3,57)	15,44 (5,25)	<0,001
IPAP 24 h	12,61 (3,61)	15,50 (4,29)	0,003
FC 12h (lpm)	135,24±25,33	144,03±24,40	0,047
▼FC 6h	20 (5-37)	11 (-2 -28)	0,046
▼FC 12h	24 (6-40)	15 (0,5-24,5)	0,023
▼FR 2h	10 (0-18)	2,5 [(-6)– 14]	0,048
▼FR 6h	10 (1-20)	4,5 [(-6) – 12,5]	0,007
▼FR 12h	11 (1-22)	5 [(-3,75) -14,5]	0,041
FiO₂ 6h	41,55 (17,16)	47,08 (18,44)	0,029
FiO₂ 12h	38,67 (14,63)	51,45 (24,05)	0,003

FiO₂ 24h	36,94 (13,44)	44,32 (18,15)	0,026
SF 1h	247,46 (93,65)	211,82 (77,30)	0,037
SF 6h	258,73 (84,65)	224,75 (88,15)	0,034
SF 12h	272,92 (79,34)	211,71 (100,76)	0,011
SF 24h	275,39 (85,65)	217,15 (53,29)	0,003
pCO₂ v inicial	55,02 (14,61)	64,29 (22,15)	0,040
pH_v 1h	7,33 (0,09)	7,22 (0,15)	0,006
Diagnóstico de SDRA	1,6% (5/316)	6,8% (5/73)	0,010

Kg: kilogramos; PRISM: *pediatric risk of mortality*; EPAP: presión positiva espiratoria al final de la espiración sobre la vía aérea; IPAP: presión positiva inspiratoria sobre la vía aérea (inspiratory positive airway pressure); FC: frecuencia cardiaca; lpm: latidos por minuto; ▼: decremento; FR: frecuencia respiratoria; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; cociente SF: cociente saturación transcutánea de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; pH_v: pH venoso, SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo.

5.2.2.3. Análisis multivariante

En el caso del análisis multivariante del fracaso de la muestra total se incluyeron las siguientes variables: edad, puntuación del PRISM III, presencia o ausencia de enfermedad de base, diagnóstico de SDRA, ▼FR 1h, IPAP y EPAP a la hora, valor del cociente SF a la hora. Las únicas variables finalmente asociadas al fracaso de la VNI de manera independiente fueron el cociente SF a la hora, la edad y el valor del PRISM-III. La tabla IX muestra los valores obtenidos en el análisis multivariante. La tabla X muestra el modelo predictivo.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se analizaron los valores incluidos en el estudio frente a los que finalmente no se pudieron incluir en el análisis debido a los valores que no están disponibles (*missing values*).

Tabla IX. Análisis multivariante para predecir la respuesta a la VNI. La columna de la “p” se refiere a la significación estadística.

	OR	IC 95%	p
SF 1h (10 unidades)	0,942	0,880-1,008	0,086*
Edad	0,970	0,951-0,990	0,003
PRISM-III	1,232	1,085-1,398	0,001

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; cociente SF: cociente saturación transcutánea de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; PRISM: *pediatric risk of mortality*. * Se incluye el valor del SF 1h porque está dentro del modelo multivariante.

En base a la división establecida según el momento del fracaso, tuvieron lugar 27 casos de fracaso precoz, 26 episodios de fracaso intermedio y los restantes 20 casos de fracaso tardío.

Fracaso precoz

En el análisis univariante, el decremento de la FC fue estadísticamente significativo entre los episodios de éxito y fracaso a la hora y a las 2 h (p=0,033 y 0,039, respectivamente). Otras diferencias estadísticamente significativas se encontraron en el valor del PRISM-III (p<0,001), la EPAP aplicada a la hora (p=0,049) e IPAP administrada a la hora y a las 2 horas (p=0,017 y 0,020).

respectivamente) y el valor del cociente SF a la hora ($p=0,021$). Estos datos se corrigieron también en función de la edad.

En el análisis multivariante en este caso se incluyeron la edad, el valor de PRISM, las presiones aplicadas a la hora de tratamiento tanto de IPAP como de EPAP, la variación de la FC a la hora de tratamiento y el valor del cociente SF a la hora. El análisis multivariante identificó al cociente SF a la hora como única variable asociada de forma independiente al fracaso precoz de la VNI. El punto de corte óptimo que se sugiere para identificar los casos de fracaso precoces de la VNI fue de 193. El modelo predictivo se muestra en la tabla X.

Fracaso intermedio

El análisis univariante mostró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo éxito y fracaso en las presiones administradas a las 6 h, tanto la IPAP como la EPAP ($p=0,005$ y $p=0,002$ respectivamente), la variación de la FR a las 6 h ($p=0,019$), el valor del PRISM-III ($p<0,001$) y el cociente SF a las 6 h y 12 h ($p=0,014$ y $p<0,001$, respectivamente).

La edad, el valor del PRISM III, las presiones aplicadas a las 6 horas tanto de IPAP como de EPAP, la variación de la FR a las 6 horas y el cociente SF a las 6 horas fueron las variables incluidas en el análisis multivariante. Los factores independientes predictivos de fracaso de VNI entre las 6 y 24 horas fueron el valor del PRISM III-24, la disminución de la frecuencia respiratoria a las 6h y el cociente SF a las 6 h (Tabla X).

Fracaso tardío

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el índice SF a las 24 h ($p=0.003$) y la FiO_2 a las 24 h ($p=0.018$). No se encontró ninguna variable como factor de riesgo independiente marcador de fracaso tardío de VNI en el análisis multivariante.

Tabla X. Modelos predictivos obtenidos tras el análisis multivariante, tanto en la muestra total, como en los casos de fracaso precoz e intermedio.

	AUC (IC 95%)	Punto de corte (S-E)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)
Muestra total: -0.059 * SF a la hora (10 unidades) - 0.030*edad (meses) + 0.208 * PRISM III-24	0,755 (0,661-0,849)	-1,310 (86,2%-57,8%)	26,9 % (17,3-36,4)	95,9% (89,8-98,9)
Episodios de fracaso precoz (≤6 horas): SF a la hora	0,748 (0,588-0,908)	193 (77,8%-70%)	10,9% (2,5-19,4)	98,5% (94,6-99,8)
Episodios de fracaso intermedio (6-24 horas): 0.202 * PRISM III-24 - 0.074 * ▼FR a las 6 horas - 0.008 * SF a las 6 horas (10 unidades)	0,895 (0,800-0,990)	-0,8 (87,5%-83%)	31,8% (16,9-46,7)	98,5% (94,9-99,8)

SF: cociente saturación transcutánea de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; PRISM III: *pediatric risk of mortality*; ▼FR: decremento de la frecuencia respiratoria; AUC: área bajo la curva; IC: intervalo de confianza; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

5.3. VNI electiva postextubación

5.3.1. Análisis descriptivo

5.3.1.1. Características basales

La tabla XI muestra las características basales de la muestra del grupo de VNI electiva postextubación (edad, peso, sexo, causa de IRA, enfermedad de base, PRISM-III; FC, FR, FiO₂, SpO₂, SF, pCO₂ venosa, pH venoso y lactato venoso antes del inicio del tratamiento con VNI).

Tabla XI. Características basales de la muestra expresadas en números absolutos (porcentaje) o mediana (rango intercuartílico), según corresponda.

	MUESTRA TOTAL (N=100)
Edad (meses)	7,6 (2,5-69,1)
Peso (Kg)	7,8 (4,3-16)
Sexo:	
• Varón	61%
• Mujer	39%
Causa de VNI postextubación electiva Nº (%):	
• Neurológico-Neuromuscular	21 (21%)
• Respiratorio	43 (43%)
• Postcirugía cardiaca	25 (25%)
• Postoperatorio escoliosis grave	4 (4%)
• Otros	7 (7%)
Enfermedad de base-Nº(%):	
• Ninguna	26 (26%)
• Inmunodeficiencia	3 (3%)
• Sepsis	0 (0%)
• Cardiopatía	35 (35%)
• Enfermedad neuromuscular	11 (11%)

• Displasia broncopulmonar	2 (2%)
• Enfermedad pulmonar restrictiva	1 (1%)
• PCI	5 (5%)
• Prematuridad	4 (4%)
• Otros	13 (13%)
PRISM-III	5,5 (1-11)
FC inicial (lpm)	125 (110-150)
FR inicial (rpm)	30 (24-38,3)
FiO₂ inicial (%)	32 (28-40)
SpO₂ inicial (%)	97 (95-100)
SF antes de VNI*	274,3 (230-328,2)
pCO₂ venosa inicial (mmHg)	50 (43-55)
pH venoso inicial	7,40 (7,35-7,43)
Lactato venoso inicial (mmol/l)	1 (0,7-1,3)

PCI: parálisis cerebral infantil; PRISM: *pediatric risk of mortality*; FC: frecuencia cardiaca; lpm: latidos por minuto; FR: frecuencia respiratoria; rpm: respiraciones por minuto; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; SpO₂: saturación transcutánea de oxígeno; cociente SF: cociente saturación transcutánea de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; pCO₂: presión parcial de CO₂ en sangre. * Las SpO₂>97% fueron excluidas para el cálculo del cociente SF.

Las enfermedades respiratorias fueron la principal causa de uso de VNI electiva postextubación, que representan un 43% de los casos. La VNI electiva postextubación también se empleó en pacientes tras una cirugía cardiaca y por razones neurológicas y/o neuromusculares. Aproximadamente un 25% de los

episodios se presentaron en niños previamente sanos. La presencia de una cardiopatía previa fue la patología de base más frecuente (tabla XI).

Entre los pacientes que precisaron VNI en más de una ocasión (N=15), la mediana de número de episodios fue 2 (rango intercuartílico 2-3). Nueve de estos pacientes presentaban una cardiopatía de base. Cuatro pacientes no tenían ninguna enfermedad de base. Un paciente había sido prematuro y el otro presentaba una enfermedad incluida en “otras”.

5.3.1.2. Método inicial de ventilación

Un 31% fueron manejados inicialmente con CPAP (31 casos). Sólo tres de estos pacientes se ventilaron posteriormente con BLPAP por empeoramiento respiratorio.

No se encontraron diferencias en la respuesta a la VNI entre los pacientes ventilados inicialmente con CPAP y aquellos en los que se comenzó con BLPAP, el porcentaje de éxito en cada grupo fue de 83,9% y 69%, respectivamente; $p=0,981$.

5.3.1.3. Duración de la VNI

La duración de la VNI en el grupo éxito fue mayor que en el grupo fracaso, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,022$). La tabla XII

muestra la duración de la VNI en la totalidad de la muestra y en los grupos éxito y fracaso.

Tabla XII. Duración de la ventilación no invasiva en el total de la muestra y en los grupos éxito y fracaso (la p se refiere a la comparación entre los dos últimos grupos). Los datos se expresan en mediana (rango).

	Muestra total (N=100)	Grupo éxito (N=84)	Grupo fracaso (N=16)	P
Duración VNI (horas)	45 (24-84)	48 (30-91)	16,5 (6,3-46)	0,022

VNI: ventilación no invasiva.

5.3.1.4. Presiones administradas

Las presiones administradas tanto de IPAP como de EPAP a lo largo del periodo de estudio no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (figuras 14 y 15).

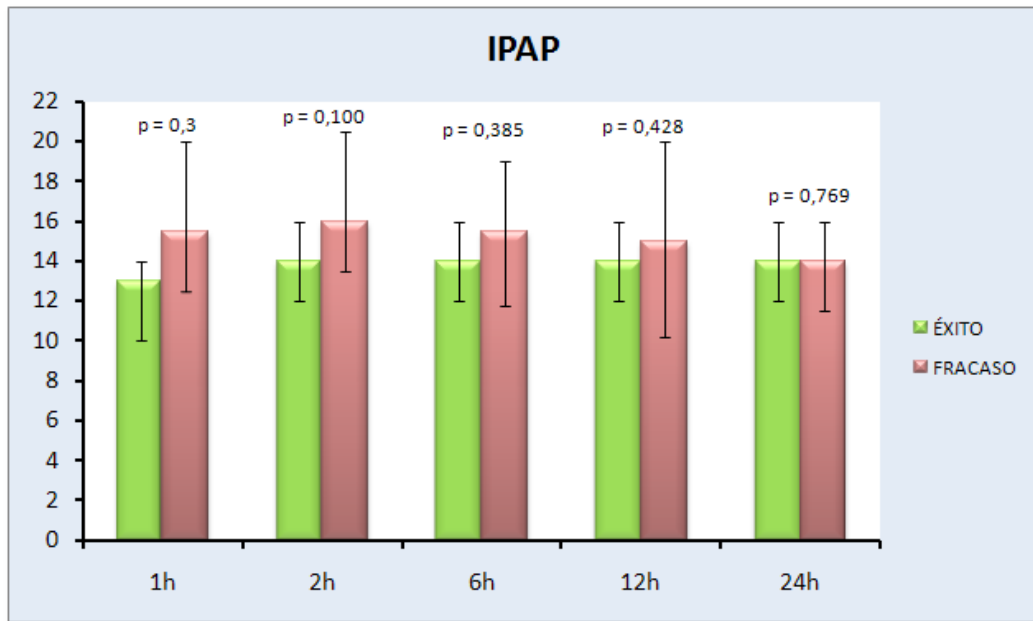


Figura 14. Evolución de la IPAP administrada a lo largo del tiempo según el grupo éxito y fracaso, expresada en mediana y rango intercuartílico. El valor de “p” se refiere a la significación estadística.

IPAP: presión positiva inspiratoria sobre la vía aérea (*inspiratory positive airway pressure*).

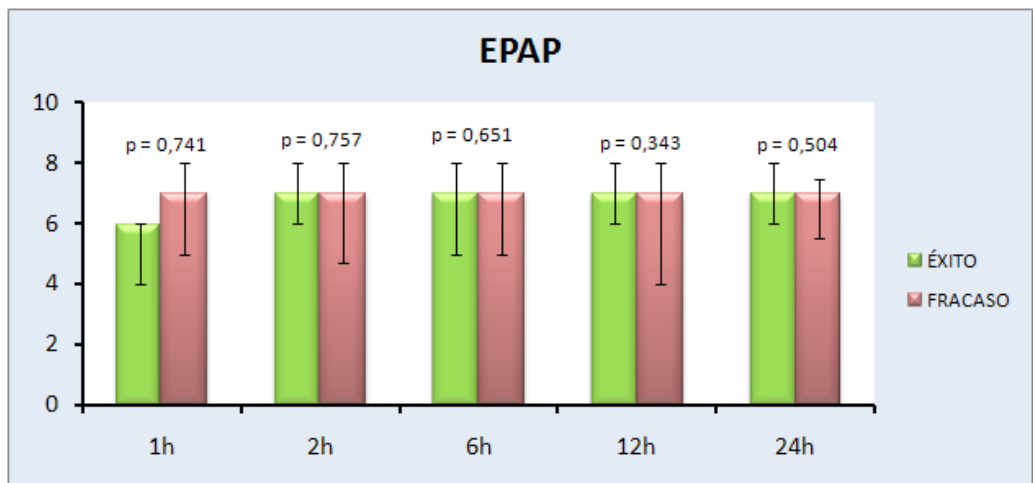


Figura 15. Evolución de la EPAP administrada a lo largo del tiempo según el grupo éxito y fracaso, expresada en mediana y rango intercuartílico. El valor de “p” se refiere a la significación estadística.

EPAP: presión positiva al final de la espiración sobre la vía aérea (*end-expiratory positive airway pressure*).

5.3.1.5. Evolución de los parámetros clínicos

Las figuras 16 a 19 muestran la evolución de los parámetros clínicos FC, FR, FiO₂ y SpO₂ en los grupos éxito y fracaso.

Los valores de “p” se refieren a la comparación realizada basándonos en la medida L1 y aproximando la distribución mediante el gBA.

No encontramos ningún valor que se modificara a lo largo del tratamiento de manera significativa.

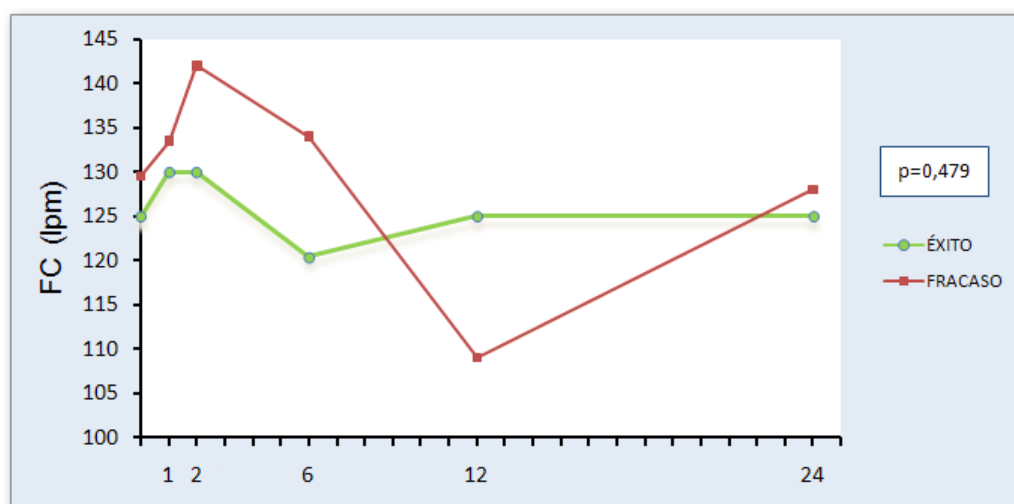


Figura 16. Evolución de la frecuencia cardíaca en los pacientes en los que la ventilación no invasiva fue efectiva (línea verde) y en los que fracasó (línea roja), expresada en mediana.

FC: frecuencia cardíaca. lpm: latidos por minuto.

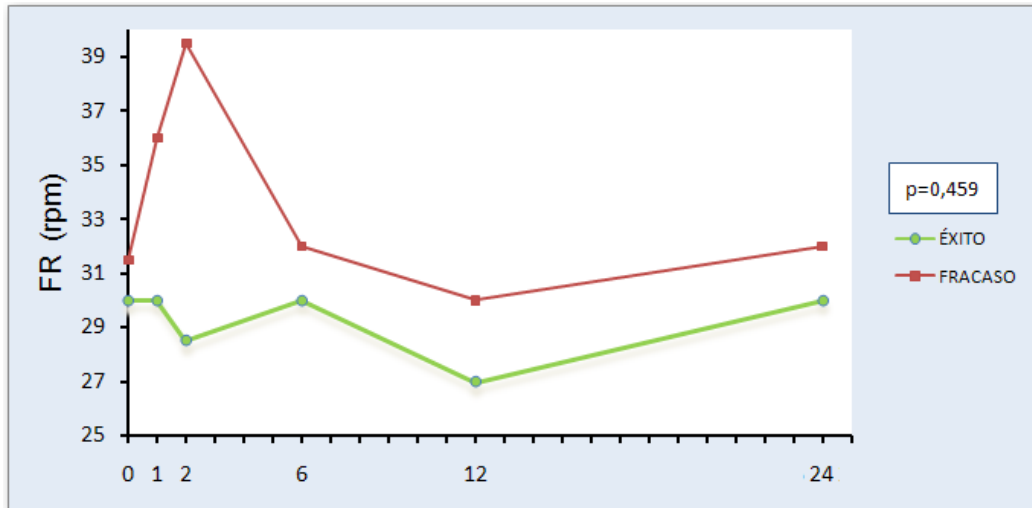


Figura 17. Evolución de la frecuencia respiratoria en los pacientes en los que la ventilación no invasiva fue efectiva (línea verde) y en los que fracasó (línea roja), expresada en mediana.

FR: frecuencia respiratoria. rpm: respiraciones por minuto.

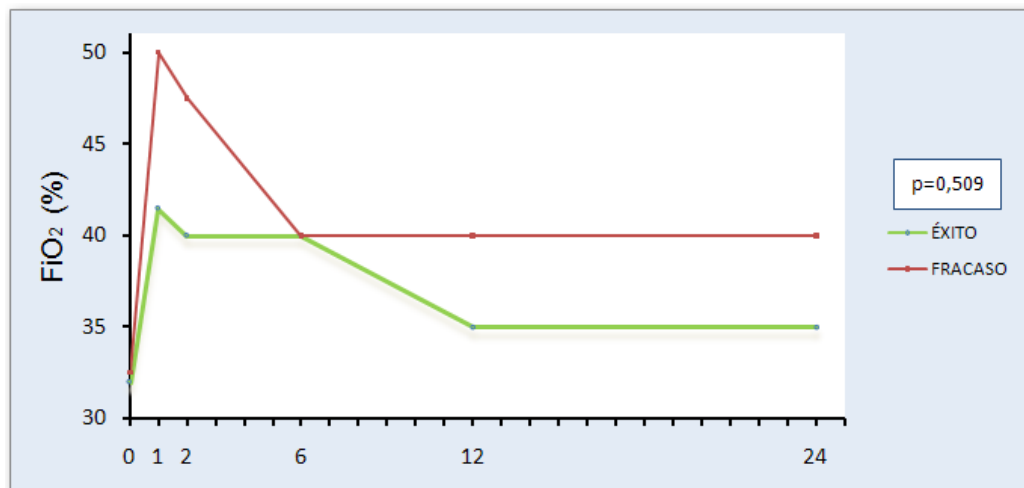


Figura 18. Evolución de la fracción inspirada de oxígeno en los pacientes en los que la ventilación no invasiva fue efectiva (línea verde) y en los que fracasó (línea roja), expresada en mediana.

FiO₂: fracción inspirada de oxígeno.

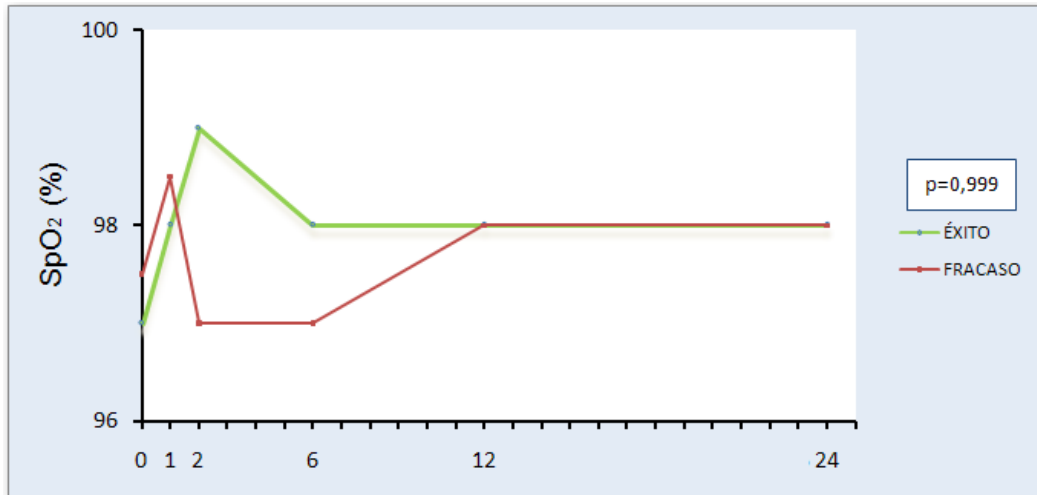


Figura 19. Evolución de la saturación transcutánea de oxígeno en los pacientes en los que la ventilación no invasiva fue efectiva (línea verde) y en los que fracasó (línea roja), expresada en mediana.

SpO₂: saturación transcutánea de oxígeno.

5.3.1.6. Evolución del cociente SF

La figura 20 muestra los valores del SF en el grupo éxito y fracaso a lo largo del periodo de estudio.

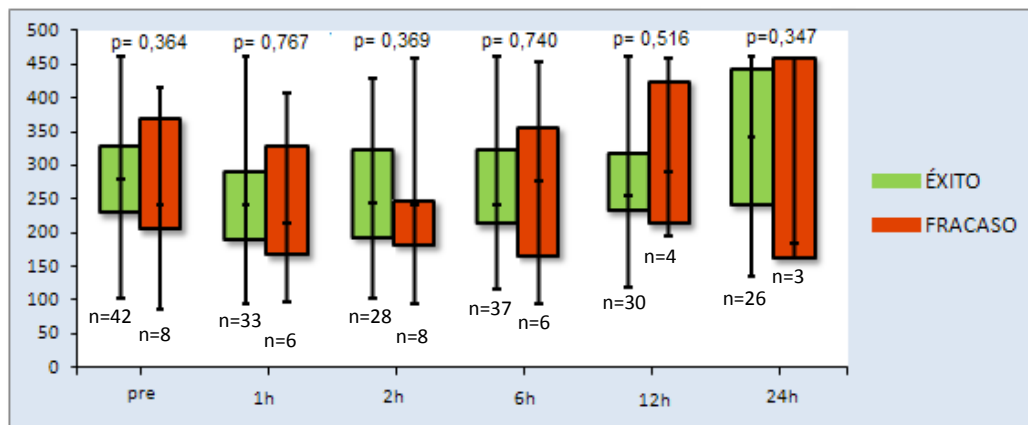


Figura 20. Evolución del cociente saturación transcutánea de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno en los pacientes en los que la ventilación no invasiva fue efectiva (caja verde) y en los que fracasó (caja roja), representado en mediana,

rango intercuartilico y rango. El valor de “p” se refiere a la significación estadística.

5.3.1.7. Éxito de la VNI. Causas de fracaso de la VNI.

La tasa media de éxito fue del 84%. Las causas de fracaso de la VNI fueron: tres casos de hipoxemia progresiva, tres de hipercapnia y tres de apneas, un caso de aumento del trabajo respiratorio, dos de imposibilidad para mantener la vía aérea permeable, uno de inestabilidad hemodinámica y tres correspondientes a otras causas. Se produjeron 16 fracasos: 4 de ellos antes de las 6h (fracaso precoz), 6 episodios entre las 6 y las 24 horas (fracaso intermedio) y 6 casos después de las primeras 24 horas.

5.3.1.8. Estancia en UCIP

La tabla XIII expresa la estancia en UCIP de la muestra total y en el grupo éxito y fracaso por separado.

Tabla XIII. Estancia en UCIP expresada en mediana y rango intercuartílico. La columna de la “p” hace referencia al nivel de significación estadística.

	Muestra total (N=100)	Grupo éxito (N=84)	Grupo fracaso (N=16)	P
Estancia en UCIP (días)	14 (8-21)	12 (8-20,5)	21 (15,5-32,5)	0,190

UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos.

5.3.1.9. Mortalidad

Se presentaron dos fallecimientos. Ninguno de ellos tuvo relación con el uso de VNI según la opinión del médico responsable de cada paciente. Uno de ellos se produjo en el grupo fracaso y otro en el grupo éxito, ambos por progresión de la enfermedad de base.

5.3.1.10. Análisis descriptivo según la causa del uso de VNI electiva postextubación

La tabla XIV muestra la distribución de los pacientes en función de la causa del uso de VNI tras la extubación de forma electiva. Ninguna causa mostró una tasa de fracaso mayor de forma estadísticamente significativa.

Tabla XIV. Causas de empleo de VNI de forma electiva tras la extubación en el grupo éxito y fracaso, expresadas en número absoluto y porcentaje. Tasas de intubación en función de la causa de uso de VNI postextubación.

Causa de VNI postextubación electiva- N° (%)	Grupo éxito (N=84)	Grupo fracaso (N=16)	Tasa de intubación
Neurológico-neuromuscular	16 (19%)	5 (31,3%)	23,8%
Respiratorio	38 (45,2%)	5 (31,3%)	11,6%
Postcirugía cardiaca	21 (25%)	4 (25%)	16%
Postoperatorio escoliosis grave	4 (4,8%)	0 (0%)	0%
Otros	3 (3,6%)	2 (12,5%)	4%

A) Neurológico-neuromuscular

Este grupo de pacientes presentaron la tasa más alta de intubación, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,272$). Dos pacientes se intubaron por hipercapnia, otros dos por una imposibilidad para mantener la vía aérea permeable y un paciente por la presencia de apneas. La edad media de este grupo de pacientes fue 48,7 (6,0-138) meses, en el grupo que no precisó posteriormente intubación la media de edad fue de 58,6 (9,7-126,9) meses, mientras que en el grupo que precisó intubación fue de 46,3 (2,7-153,4) meses ($p=0,957$).

No hubo ningún fallecimiento en este grupo.

B) Respiratorio

El subgrupo de pacientes “respiratorio” en los que se utilizó la VNI de forma electiva tras la extubación estaba constituido por 43 pacientes. La VNI fue eficaz en 38 de estos pacientes (88,4%). Las causas de fracaso de la VNI fueron la presencia de apneas (2), aumento del trabajo respiratorio (1) y otras razones (2). Falleció un paciente que pertenecía al grupo fracaso, debido a su enfermedad de base.

La edad media de estos pacientes fue de 3,2 (1,1-32,7) meses. La edad media del grupo donde la VNI se utilizó con éxito fue mayor que en el grupo en el cual la técnica fracasó [3,9 (1,1-32,7) vs 3,2 (2,2-10,5) meses, $p=0,009$].

C) Postcirugía cardíaca

En 25 casos se utilizó la VNI electiva tras la extubación en el periodo postoperatorio de una cirugía cardíaca. Cuatro pacientes fueron posteriormente intubados: tres de ellos por hipoxemia progresiva y uno por inestabilidad hemodinámica. Un paciente falleció por progresión de su enfermedad de base.

La edad media de los pacientes fue 6,3 (3,1-13,3) meses, sin diferencias entre el grupo éxito y fracaso [4,8 (3,1-25,1) vs 7,6 (3,4-10,8) meses, $p=0,061$].

D) Postoperatorio escoliosis grave

Cuatro pacientes fueron ventilados con VNI electiva tras la extubación después de una cirugía correctora de una escoliosis grave. Todos los pacientes evolucionaron de forma satisfactoria sin precisar intubación.

5.3.1.11. Análisis descriptivo según la patología de base

Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes no presentaba ninguna enfermedad de base (26%). Un 84,6% de estos pacientes no fueron intubados. No se encontraron diferencias significativas entre las tasas de éxito en el grupo de pacientes previamente sanos o aquellos que presentaban algún tipo de enfermedad de base (84,6% vs 83,8%, respectivamente; $p= 0,921$). La presencia de una cardiopatía es la enfermedad de base con mayor frecuencia en este grupo. La tabla XV representa la distribución de los pacientes en función de la enfermedad de base en el grupo éxito y fracaso y las tasas de intubación de cada una de ellas.

Tabla XV. Enfermedades de base en el grupo éxito y fracaso, expresadas en número absoluto y porcentaje. Tasas de intubación en cada una de las enfermedades de base.

Enfermedad de base Nº(%)	Grupo éxito (N=84)	Grupo fracaso (N=16)	Tasa de intubación
Ninguna	22 (26,2%)	4 (25%)	15,4%
Inmunodeficiencia	3 (3,6%)	0 (0%)	0%
Cardiopatía	27 (32,1%)	8 (50%)	22,9%
Enfermedad neuromuscular	10 (11,9%)	1 (6,3%)	9,1%
Displasia broncopulmonar	2 (2,4%)	0 (0%)	0%
Enfermedad pulmonar restrictiva	1 (1,2%)	0 (0%)	0%
PCI	4 (4,8%)	1 (6,3%)	20%
Prematuridad	3 (3,6%)	1 (6,3%)	25%
Otros	12 (14,3%)	1 (6,3%)	7,7%

PCI: parálisis cerebral infantil.

Ninguna enfermedad de base demostró un mayor riesgo de fracaso de la VNI que las otras entidades.

5.3.2. Análisis predictivo

5.3.2.1. Características basales

Las características basales de la muestra en los que la VNI se empleó de forma electiva tras la extubación dividiendo los episodios según si esta técnica

tuvo éxito o fracasó quedan reflejadas en la tabla XVII. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Tabla XVII. Características basales de los pacientes pertenecientes a los grupos éxito o fracaso. Las variables se expresan en porcentaje, media (desviación estándar) y mediana (rango). La columna de “p” se refiere a la significación estadística al comparar las características entre los grupos.

	Grupo éxito (N=84)	Grupo fracaso (N=16)	P
Edad (meses)	8,1 (2,5-74,1)	7,6 (2,5-12,9)	0,310
Peso (Kg)	8 (4,2-18)	6,7 (4,8-11,8)	0,429
Sexo:			
• Varón	60,7%	62,5%	0,893
• Mujer	39,3%	37,5%	
PRISM-III	5 (1-9,8)	11 (1,5-3,8)	0,165
FC inicial (lpm)	128,4 (26,1)	132,8 (22,1)	0,525
FR inicial (rpm)	32,3 (12,3)	34,7 (22,1)	0,472
FiO₂ inicial (%)	34,9 (11, 3)	37 (18,8)	0,493
SpO₂ inicial (%)	96,8 (3,5)	96,2 (4,2)	0,566
SF antes de VNI*	280,5 (230-328,2)	240 (202,8-366,2)	0,529
pCO₂ venosa inicial (mmHg)	50 (43,7-54,3)	44 (36,9-65,6)	0,756
pH venoso inicial	7,40 (7,37-7,45)	7,38 (7,30-7,42)	0,276
Lactato venoso inicial (mmol/l)	1,1 (0,7-1,3)	1 (0,8-1,6)	0,724

VNI: ventilación no invasiva. PRISM: *pediatric risk of mortality*; FC: frecuencia cardiaca; lpm: latidos por minuto; FR: frecuencia respiratoria; rpm: respiraciones por minuto; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; SpO₂: saturación transcutánea de oxígeno; cociente SF: cociente saturación transcutánea de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; pCO₂: presión parcial de CO₂ en sangre. * Se excluyeron los valores de SpO₂>97% para el cálculo del cociente SF.

5.3.2.2. Análisis univariante

La tabla XVIII resume las variables en las que se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariante entre el grupo éxito y el grupo fracaso, siendo corregidas por edad aquellas variables en las que se consideró adecuado (FC, FR y sus variaciones).

Tabla XVIII. Análisis univariante para predecir la respuesta a la VNI.

	Grupo éxito (N=84)	Grupo fracaso (N=16)	P
FR 1h (rpm)	31,3 (10,8)	38,9 (14,7)	0,05
FR 2h (rpm)	30,2 (10,2)	38,1 (10,7)	0,019

FR: frecuencia respiratoria; rpm: respiraciones por minuto.

5.3.2.3. Análisis multivariante

En el análisis multivariante se incluyeron las variables edad, IPAP a las 2h, FiO₂ a la hora y la FR a la hora y a las 2 horas. La única variable que se mantiene en el análisis multivariante es la FR a las 2h (OR 1,069, IC 95% 1,001-1,142; p=0,047), con un AUC de 0,702 para detectar el fracaso de la VNI.

5.4. VNI de rescate postextubación

5.4.1. Análisis descriptivo

5.4.1.1. Características basales

Las características basales de la muestra del grupo de VNI de rescate postextubación (edad, peso, sexo, causa de IRA, enfermedad de base, PRISM-III; FC, FR, FiO₂, SpO₂, SF, pCO₂ venosa, pH venoso y lactato venoso antes del inicio del tratamiento con VNI) se muestran en la tabla XIX.

Tabla XIX. Características basales de la muestra expresadas en número absoluto (porcentaje) y mediana (rango intercuartílico).

	MUESTRA TOTAL (N=61)
Edad (meses)	10,8 (3,8-55,1)
Peso (Kg)	10 (5-20)
Sexo	
• Varón	60,7%
• Mujer	39,3%
Enfermedad de base-Nº(%)	
• Ninguna	17 (27,9%)
• Inmunodeficiencia	2 (3,3%)
• Cardiopatía	21 (34,4%)
• Enfermedad neuromuscular	2 (3,3%)
• Enfermedad pulmonar restrictiva	3 (4,9%)
• Prematuridad	3 (4,9%)
• Otros	13 (21,3%)
PRISM-III	5 (3-9)

FC inicial (lpm)	137 (115,5-156,5)
FR inicial (rpm)	32 (24,5-40)
FiO₂ inicial (%)	36 (28-40)
SpO₂ inicial (%)	98 (94,5-100)
SF antes de VNI*	240 (174,5-301,7)
pCO₂ venosa inicial (mmHg)	49 (42,4-69,8)
pH venoso inicial	7,38 (7,18-7,43)
Lactato venoso inicial (mmol/l)	1,1 (0,7-1,7)

PRISM: *pediatric risk of mortality*; FC: frecuencia cardiaca; lpm: latidos por minuto; FR: frecuencia respiratoria; rpm: respiraciones por minuto; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; SpO₂: saturación transcutánea de oxígeno; cociente SF: índice saturación transcutánea de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; pCO₂: presión parcial de CO₂ en sangre. * Las SpO₂>97% fueron excluidas para el cálculo del cociente SF.

Más de la cuarta parte de los episodios se produjo en niños previamente sanos. En el caso de los pacientes con algún tipo de patología de base, la enfermedad más frecuente fue una cardiopatía (tabla XX).

Sólo un paciente precisó en dos ocasiones el empleo de VNI postextubación de rescate. Este paciente presentaba una cardiopatía congénita.

5.4.1.2. Método inicial de ventilación

En el 75,4% de los pacientes (46 episodios) se utilizó inicialmente BLPAP. El resto (15 casos, 24,6%) se manejaron inicialmente con CPAP. Tres de estos

pacientes se ventilaron posteriormente con BLPAP por empeoramiento respiratorio.

La respuesta a la VNI no mostró diferencias según el método inicial de ventilación. El porcentaje de éxito en el grupo manejado desde el principio con BLPAP fue del 82,6%, mientras que el 93,3% de los pacientes que fueron ventilados inicialmente con CPAP no precisaron finalmente reintubación ($p=0,309$).

5.4.1.3. Duración de la VNI

La duración de la VNI no mostró diferencias entre los diferentes grupos, según la respuesta a la VNI ($p=0,813$). La tabla XX muestra la duración de la VNI en la totalidad de la muestra y los grupos éxito y fracaso.

Tabla XX. Duración de la ventilación no invasiva en el total de la muestra y en los grupos éxito y fracaso (la “p” se refiere a la comparación entre estos dos grupos). Los datos se expresan en mediana (rango intercuartílico).

	Muestra total (N=61)	Grupo éxito (N=52)	Grupo fracaso (N=9)	P
Duración VNI (horas)	36 (15,3-57)	36 (16-53,8)	28 (7-76,8)	0,813

VNI: ventilación no invasiva.

5.4.1.4. Presiones administradas

Las presiones administradas a lo largo del periodo de estudio tanto de IPAP como de EPAP no fueron diferentes en ambos grupos (figuras 21 y 22).

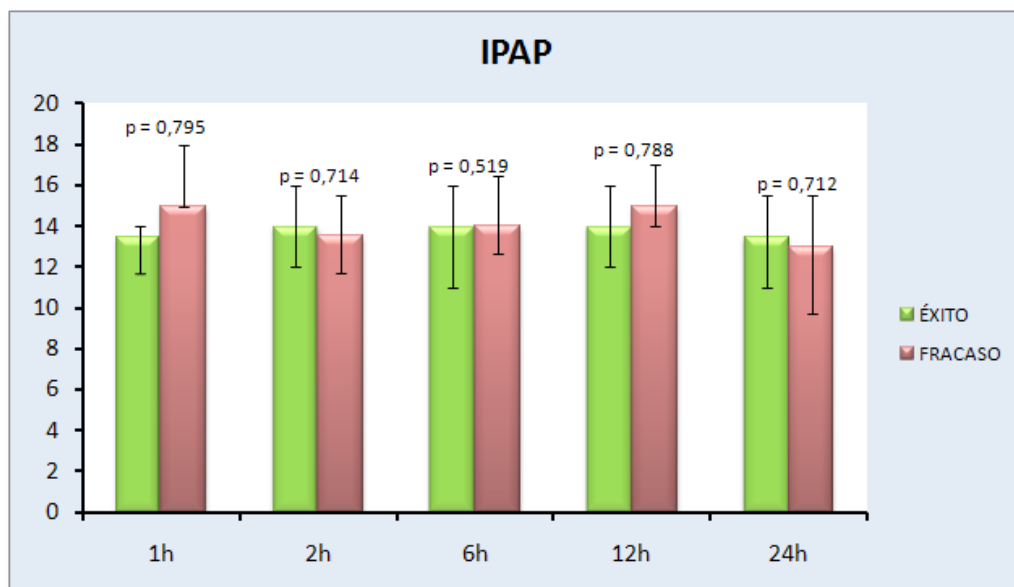


Figura 21. Evolución de la IPAP administrada a lo largo del tiempo según el grupo éxito y fracaso, expresada en mediana y rango intercuartílico. El valor de “p” se refiere a la significación estadística.

IPAP: presión positiva inspiratoria sobre la vía aérea (*inspiratory positive airway pressure*).

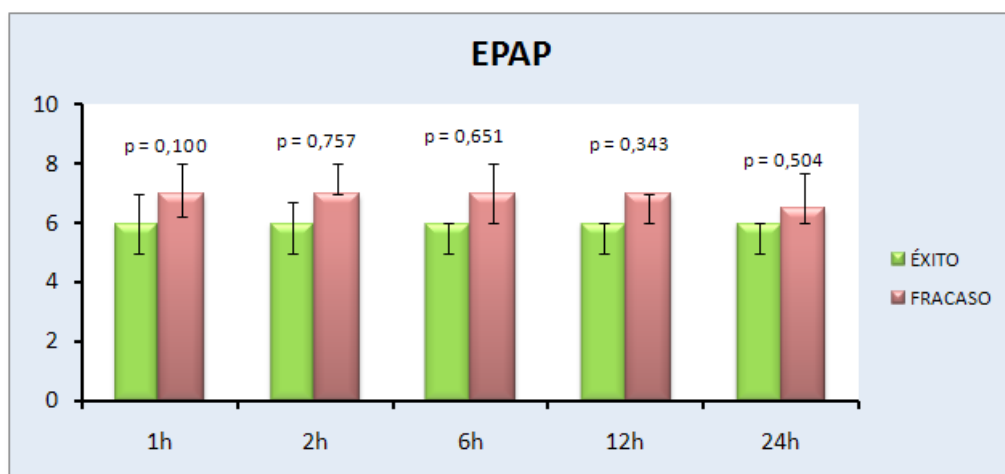


Figura 22. Evolución de la EPAP administrada a lo largo del tiempo según el grupo éxito y fracaso, expresada en mediana y rango intercuartílico. El valor de “p” se refiere a la significación estadística.

EPAP: presión positiva al final de la espiración sobre la vía aérea (*end-expiratory positive airway pressure*).

5.4.1.5. Evolución de los parámetros clínicos

Las figuras 23 a 26 muestran la evolución de los parámetros clínicos FC, FR, FiO₂ y SpO₂ en los diferentes grupos según la respuesta a la VNI.

Los valores de “p” se refieren a la comparación realizada basándonos en la medida L1 y aproximando la distribución mediante el gBA.

No encontramos ningún valor que se modificará a lo largo del tratamiento de manera significativa.

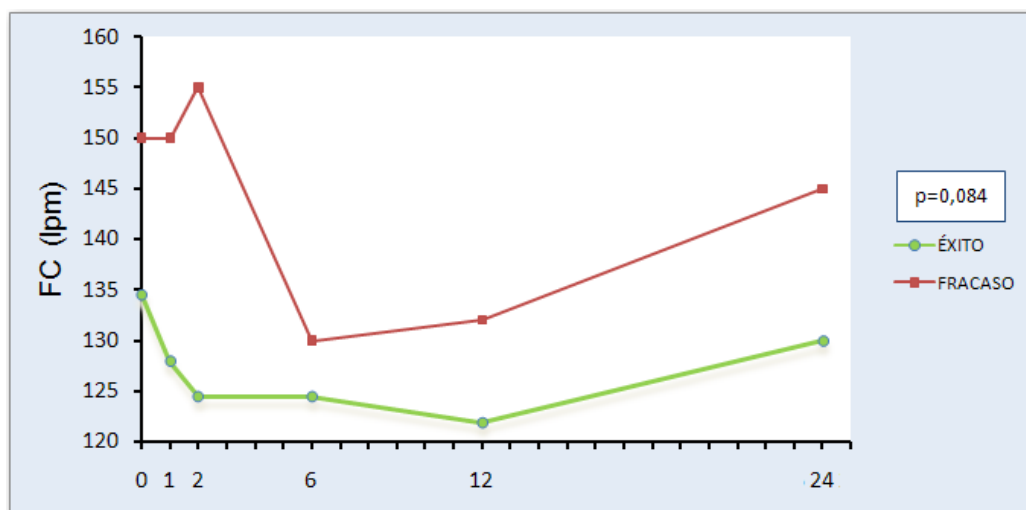


Figura 23. Evolución de la frecuencia cardíaca en los pacientes en los que la ventilación no invasiva fue efectiva (línea verde) y en los que fracasó (línea roja), expresada en mediana.

FC: frecuencia cardíaca. lpm: latidos por minuto.

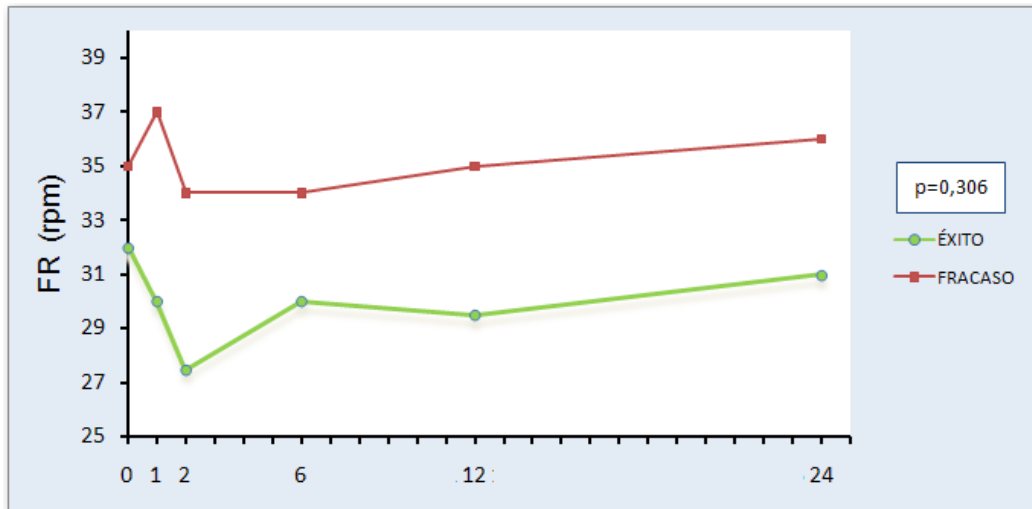


Figura 24. Evolución de la frecuencia respiratoria en los pacientes en los que la ventilación no invasiva fue efectiva (línea verde) y en los que fracasó (línea roja), expresada en mediana.

FR: frecuencia respiratoria. rpm: respiraciones por minuto.

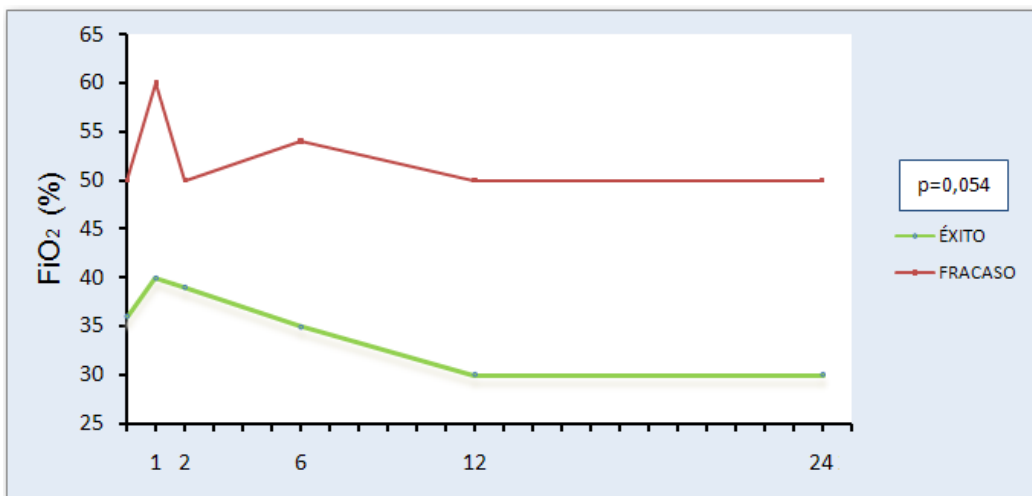


Figura 25. Evolución de la fracción inspirada de oxígeno en los pacientes en los que la ventilación no invasiva fue efectiva (línea verde) y en los que fracasó (línea roja), expresada en mediana.

FiO₂: fracción inspirada de oxígeno.

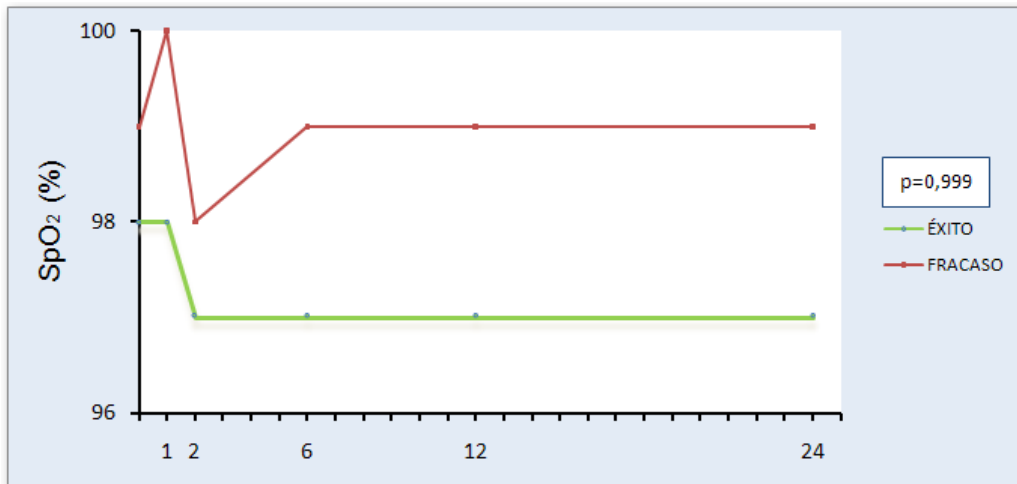


Figura 26. Evolución de la saturación transcutánea de oxígeno en los pacientes en los que la ventilación no invasiva fue efectiva (línea verde) y en los que fracasó (línea roja), expresada en mediana. SpO₂: saturación transcutánea de oxígeno.

5.4.1.6. Evolución del cociente SF

La figura 27 muestra la evolución del cociente SF en los diferentes grupos según la respuesta a la VNI.

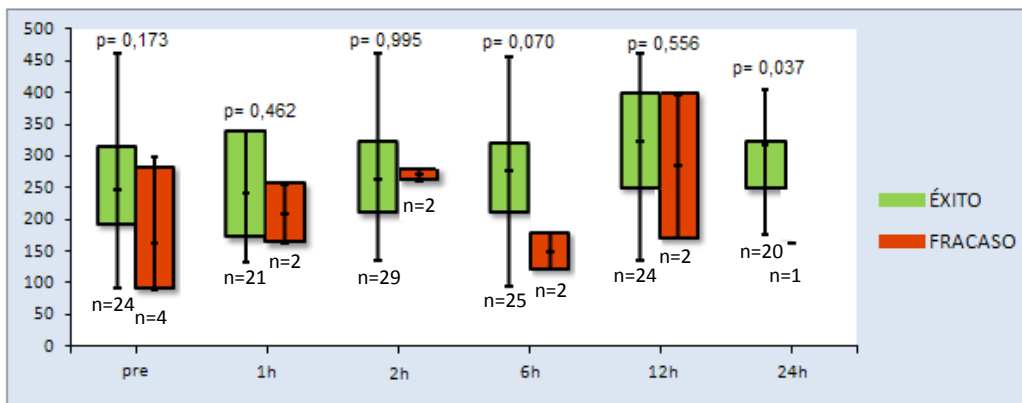


Figura 27. Evolución del cociente saturación transcutánea de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno en los pacientes en los que la ventilación no invasiva fue efectiva (caja verde) y en los que fracasó (caja roja), representado en mediana, rango intercuartílico y rango. El valor de “p” se refiere a la significación estadística.

5.4.1.7. Éxito de la VNI. Causas de fracaso de la VNI.

La tasa media de éxito fue del 85,2%. El fracaso de la VNI se presentó en 9 casos. Las causas de fracaso de la VNI fueron: dos casos de inestabilidad hemodinámica, un caso de hipoxemia progresiva, uno de aumento del trabajo respiratorio, otro de imposibilidad para mantener la vía aérea permeable y cuatro casos correspondientes a otras causas.

Dos fracasos se produjeron antes de las 6 horas de tratamiento, dos entre las 6 horas y las 24 horas de tratamiento y los cinco restantes tras 24 horas de tratamiento.

5.4.1.8. Estancia en UCIP

La tabla XXI expresa la estancia en UCIP de la muestra total y en el grupo éxito y fracaso por separado.

Tabla XXI. Estancia en UCIP expresada en mediana y rango intercuartílico. La columna de la “p” hace referencia al nivel de significación estadística.

	Muestra total (N=61)	Grupo éxito (N=52)	Grupo fracaso (N=9)	p
Estancia en UCIP (días)	7 (4-13,8)	6 (4-11)	14 (6,5-34)	0,092

UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos.

5.4.1.9. Mortalidad

En este grupo de pacientes hubo tres fallecimientos (4,9%). Todos ellos se presentaron en el subgrupo de pacientes en los que fracasó la VNI. Según la opinión del médico responsable de cada paciente, ninguno de ellos tuvo relación con el uso de VNI. Tres pacientes presentaban algún tipo de enfermedad previa: uno de ellos padecía acondroplasia y falleció por progresión de sus condiciones de base, otro paciente presentaba limitación del esfuerzo terapéutico, del cual no se especifica su enfermedad de base y el paciente restante falleció por progresión de las condiciones de su enfermedad.

5.4.1.10. Análisis descriptivo según la patología de base

Más de una cuarta parte de los pacientes no presentaba ninguna enfermedad de base (27,9%). No se encontraron diferencias significativas entre las tasas de éxito en el grupo de pacientes previamente sanos o aquellos que presentaban algún tipo de enfermedad de base (94,1% vs 81,8%, respectivamente; $p= 0,225$). La enfermedad de base más frecuente en este grupo fue la presencia de una cardiopatía. La tabla XXII representa la distribución de los pacientes en función de la enfermedad de base en el grupo éxito y fracaso y las tasas de intubación de cada una de ellas.

Tabla XXII. Enfermedades de base en el grupo éxito y fracaso, expresadas en número absoluto y porcentaje. Tasas de intubación en cada una de las enfermedades de base.

Enfermedad de base Nº(%)	Grupo éxito (N=52)	Grupo fracaso (N=9)	Tasa de intubación
Ninguna	16 (30,8%)	1 (11,1%)	5,9%
Inmunodeficiencia	1 (1,9%)	1 (11,1%)	50%
Cardiopatía	18 (34,6%)	3 (33,3%)	14,3%
Enfermedad neuromuscular	2 (3,8%)	0 (0%)	0%
Enfermedad pulmonar restrictiva	2 (3,8%)	1 (11,1%)	33,3%
Prematuridad	3 (5,8%)	0 (0%)	0%
Otros	10 (19,2%)	3 (33,3%)	23,1%

La presencia de una cardiopatía de base no se asoció a una mayor probabilidad de fracaso. El porcentaje de éxito en los pacientes con una cardiopatía fue del 85,7%, mientras que en el resto de pacientes fue del 85% (p=0,940).

5.4.2. Análisis predictivo

5.4.2.1. Características basales

Las características basales de la muestra en los que se utilizó la VNI de rescate tras la extubación en función de la respuesta a la VNI quedan reflejadas en la tabla XXIII. La pCO₂ y el pH venosos iniciales mostraron diferencias

estadísticamente significativas entre ambos grupos, pero debe resaltarse que tan solo se contaba con los datos de dos gasometrías en el grupo fracaso.

Tabla XXIII. Características basales de los pacientes pertenecientes a los grupos éxito o fracaso. Las variables se expresan en mediana (rango intercuartílico) o porcentaje. La columna de “p” se refiere a la significación estadística al comparar las características entre los grupos.

	Grupo éxito (N=52)	Grupo fracaso (N=9)	p
Edad (meses)	12,1 (2,6-53,4)	8,9 (5,7-91,3)	0,654
Peso (Kg)	10,5 (4,6-20)	7,5 (5,8-18,6)	0,435
Sexo:			0,255
• Varón	57,7%	77,8%	
• Mujer	42,3%	22,8%	
PRISM-III	5 (3-9)	9 (4,5-15,5)	0,143
FC inicial (lpm)	134,5 (112,8-153,3)	150 (128-171)	0,170
FR inicial (rpm)	32 (25,3-40)	37 (23-50)	0,307
FiO2 inicial (%)	36 (26,5-45)	50 (31-100)	0,202
SpO2 inicial (%)	98 (95-100)	99 (92,5-100)	0,860
SF antes de VNI*	247,8 (194,3-314,2)	161,5 (89,3-280,2)	0,173
pCO2 venosa inicial (mmHg)**	46,4 (41,2-60,8)	76,5 (72-81)	0,029
pH venoso inicial**	7,41 (7,29-7,43)	7,16 (7,13-7,19)	0,035
Lactato venoso inicial (mmol/l)**	1,1 (0,6-1,7)	1,30 (1-3,2)	0,921

VNI: ventilación no invasiva. PRISM: *pediatric risk of mortality*; FC: frecuencia cardiaca; lpm: latidos por minuto; FR: frecuencia respiratoria; rpm: respiraciones por minuto; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; SpO₂: saturación transcutánea de oxígeno; cociente SF: cociente saturación transcutánea de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; pCO₂: presión parcial de CO₂ en sangre. * Se excluyeron los valores de SpO₂>97% para el cálculo del cociente SF. ** Dos muestras disponibles en el grupo fracaso.

5.4.2.2. Análisis univariante

La tabla XXIV resume las variables en las que se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariante entre el grupo éxito y el grupo fracaso.

Tabla XXIV. Análisis univariante para predecir la respuesta a la VNI.

	Grupo éxito (N=52)	Grupo fracaso (N=9)	p
FiO₂ 1h	40 (30,5-60)	60 (42,75-90)	0,010
FiO₂ 6h	35 (30-45)	54 (35-80)	0,019
FiO₂ 12h	30 (25-40)	50 (28-60)	0,045
FiO₂ 24h	30 (26-40)	50 (35-58)	0,003
pCO₂ venosa inicial (mmHg)*	46,4 (41,2-60,8)	76,5 (72-81)	0,029
pH venoso inicial*	7,41 (7,29-7,43)	7,16 (7,13-7,19)	0,035

FR: frecuencia respiratoria; rpm: respiraciones por minuto; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; pCO₂: presión parcial de dióxido de carbono. * Dos muestras disponibles en el grupo fracaso.

5.4.2.3. Análisis multivariante

En el análisis multivariante se incluyeron las variables EPAP a la 1h, PRISM-III, FC a la hora, FiO₂ a la hora y la edad. La única variable que se mantuvo en el análisis multivariante fue la FiO₂ a la hora (OR 1,043, IC 95% 1,007-1,081; p=0,020). La tabla XXV muestra el modelo predictivo.

Tabla XXV. Modelo predictivo obtenido tras el análisis multivariante.

	AUC (IC 95%)	Punto de corte (S-E)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)
FiO₂ a la hora	0,732 (0,541-0,923)	55 (75%-73,1%)	33,3% (0,146-0,569)	95% (0,831-0,994)

FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; AUC: área bajo la curva; IC: intervalo de confianza; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

6. DISCUSIÓN

Este trabajo es uno de los primeros realizados hasta la fecha que analiza el cociente SF como factor predictivo de respuesta a la VNI en población pediátrica. Así mismo, es el primer estudio multicéntrico que analiza posibles factores predictivos de éxito o fracaso de la VNI en niños. Además, no hemos encontrado otro trabajo en VNI pediátrica que incluya un mayor número de pacientes.

6.1. Estudio descriptivo de la muestra general

Se ha analizado por separado los casos de IRA sin VMC previa y los casos postextubación, ya que las características y condiciones clínicas de estos pacientes son diferentes. De hecho, algunos estudios realizados en niños excluyen los casos postextubación ^(6;12;14). Además, los últimos trabajos realizados en adultos y prematuros estudian de forma específica la VNI postextubación ^(61-63;66;110). En niños existen aún pocos trabajos que estudien exclusivamente la VNI postextubación. Uno de los pocos trabajos realizados en población pediátrica que analiza de forma específica los factores predictivos de la respuesta a la VNI en casos de postextubación ha sido publicado por Mayordomo et al ⁽⁶⁹⁾. Además, existen algunos trabajos acerca del uso de VNI postextubación en postoperatorios cardíacos en población pediátrica ^(15;94), donde de forma similar a los últimos trabajos realizados en adultos ^(61-63;67), se han diferenciado los casos de postextubación electiva y de rescate. Sin embargo, la mayoría de los trabajos mezclan pacientes con y sin VMC previa, y los pocos que analizan la VNI postextubación, no suelen distinguir entre VNI de rescate y VNI electiva ^(4;55).

En nuestro estudio se han detectado diferencias en la interfase empleada en función de la edad y de la causa de la IRA, hallazgos similares a los encontrados en la literatura previa⁽¹¹¹⁾. En nuestro caso, la elección de la interfase se realizó en función del tamaño y de la edad del paciente, para mejorar la confortabilidad y disminuir la cantidad de fugas. Las cánulas nasales fueron el tipo de interfase más comúnmente adoptada en los menores de 6 meses y la mascarilla nasobucal en los mayores de esa edad ($p < 0,001$). Estas diferencias probablemente se deban a que en VNI pediátrica, la elección de la interfase y su ajuste adecuado al paciente es el elemento más importante para lograr la adaptación del niño a la VNI^(7;46;108). La administración efectiva de VNI requiere interfases de tamaño adecuado diseñadas de forma específica para la población pediátrica, una sincronía entre el paciente y el respirador y un equipo entrenado en su manejo. Una interfase de tamaño no adecuado o mal ajustada producirá un aumento del flujo del respirador con el fin de compensar las fugas lo cual podría originar una intolerancia al soporte respiratorio.

Al analizar por separado la causa de la IRA, la mascarilla nasobucal también resultó ser el modelo más utilizado en los diferentes subgrupos; salvo en el caso de la bronquiolitis, donde las cánulas nasales fueron las más utilizadas (48,2%) ($p < 0,001$), relacionado probablemente con la mayor facilidad de adaptación y disponibilidad de estas interfases en los lactantes.

La interfase tipo nasobucal resultó ser la más utilizada en los casos de IRA sin VMC previa, hallazgos similares a los descritos en estudios previos realizados en población pediátrica^(3;14;55;82). En los casos de VNI de rescate postextubación, la interfase usada con mayor frecuencia fue también el modelo nasobucal, similar a un estudio previo realizado en población pediátrica específicamente en casos de

postextubación ⁽⁶⁹⁾. Sin embargo, en general, la mascarilla nasal se relaciona con una mejor tolerancia, ya que es más cómoda, permite hablar e incluso comer y da menor sensación de claustrofobia. Sin embargo, precisa que el paciente mantenga la boca cerrada la mayor parte del tiempo, pues en caso contrario la compensación de fugas hará intolerable la mascarilla. Por ello, y especialmente en pacientes no colaboradores, como gran parte de los pacientes pediátricos, muchos autores abogan por el uso de mascarilla nasobucal, que evita las fugas aéreas y mejora la ventilación y la presurización, logrando una mayor eficiencia de la VNI ⁽¹¹²⁾, hecho que concuerda con nuestros resultados.

En la literatura previa, existen estudios en los que se emplea únicamente respiradores específicos de VNI ^(3;4;12;14;69). Sin embargo, aunque en nuestro estudio, en la mayoría de los episodios se utilizaron respiradores específicos de VNI (85,3%), especialmente el modelo BiPAP Vision®, también se emplearon con éxito respiradores convencionales de VMC con módulo de VNI, de forma similar a investigaciones previas que usaron de forma indistinta ambos tipos de respiradores ^(2;46). Existen incluso otros trabajos que utilizaron exclusivamente respiradores convencionales con módulo específico de VNI ^(55;82;89). Un estudio previo confirmó que la VNI se podía aplicar de forma segura con un respirador de VMC con módulo de VNI en los niños con IRA ⁽¹¹³⁾.

En el grupo de pacientes menores de 12 meses, el respirador más utilizado fue el Infant Flow® (25,7%), mientras que en el resto de grupos de edad fue la BiPAP Vision®. Esta diferencia se debe fundamentalmente a que este último está diseñado para un peso superior a 30 kg y, aunque ha sido utilizado con éxito en lactantes ⁽¹⁴⁾, la baja sensibilidad de su *trigger* y la escasa fuerza muscular de estos pacientes, puede

en ocasiones generar una asincronía entre el paciente y el respirador. Thia et al ⁽⁴³⁾, en cuyo estudio todos los pacientes incluidos eran menores de 1 año, utilizaron el modelo Infant Flow® en todos los casos, hallazgo que concuerda con nuestros resultados. En otros casos, los autores emplean en niños menores de 12 meses respiradores convencionales de VMC ⁽⁶⁾. Otro estudio previo encuentra que la edad media de los pacientes en los que se empleó respirador convencional con módulo de VNI fue de 6,1 meses y en los que se utilizó un respirador específico de VNI de 58,6 meses ($p < 0,001$) ⁽⁴⁶⁾.

No se analizó la respuesta de la VNI en función de la interfase utilizada y del respirador empleado, ya que el uso de cada uno de ellos no estaba protocolizado y se realizó en función del criterio del médico responsable y de las diferentes posibilidades disponibles en cada unidad. Además, a lo largo del periodo de aplicación de la VNI, pudieron existir cambios en cuanto a estas dos variables, que no fueron recogidas en el estudio y podían suponer un sesgo a la hora de analizar la respuesta a la VNI.

6.2. VNI sin uso previo de VMC

6.2.1. Estudio descriptivo

Los pacientes incluidos en el estudio corresponden a la población atendida en varias UCIP multidisciplinares a lo largo de un año.

La mediana de edad de los casos incluidos es aproximadamente de 6 meses, justificado en gran medida por el alto porcentaje de episodios de

bronquiolitis incluidos. En general, los trabajos previos presentan edades medias más altas: algunos presentan una edad media entre los 6 meses y el año de edad ^(4;14), otros entre el año y los cuatro años ^(2;89), y otros estudios cifras incluso más altas ^(1;3;55;82).

El modo de ventilación inicial más comúnmente utilizado fue BLPAP (68,7%) y además un 23% de los que inicialmente fueron manejados con CPAP precisaron cambio posteriormente a BLPAP. La estrategia ventilatoria seguida difiere con respecto a otros trabajos. Bernet et al ⁽²⁾ utiliza en la mitad de las ocasiones BLPAP y en la otra mitad, la CPAP. Dohna-Schwake et al ⁽⁵⁵⁾ instaure la CPAP inicialmente en todos los pacientes, pero un 93,2% precisan cambio posterior a BLPAP. Otro estudio reciente utiliza la CPAP únicamente en un 2,5% de los pacientes ⁽¹⁴⁾. Otras investigaciones no incluyen los pacientes en los que se utiliza la CPAP como primer modo de ventilación ^(1;3;4;6;12;82).

En nuestro estudio se encontraron diferencias significativas en la respuesta a la VNI en función de la modalidad inicial de VNI, siendo más probable el éxito en los pacientes en los que se inició CPAP. Este resultado concuerda con lo detectado en estudios previos ⁽⁸⁹⁾. Este hallazgo parece razonable ya que los pacientes que se ventilan inicialmente con CPAP podrían padecer en general un fracaso respiratorio menos grave. En nuestro caso, el grupo de pacientes ventilados con CPAP requerían una FiO₂ menor al inicio y un valor más bajo de PRISM-III. Por otra parte, la mayoría de los casos ventilados inicialmente con CPAP corresponden a episodios de bronquiolitis (en este estudio un 49,4% de las bronquiolitis se manejaron inicialmente con CPAP). De hecho, si excluimos los pacientes con bronquiolitis en nuestra muestra, la CPAP

fue elegida sólo como método inicial de ventilación en un 18% de los casos. La CPAP se ha demostrado efectiva en el tratamiento de la bronquiolitis ^(54;90). Además, los pacientes con bronquiolitis son niños de menor edad y peso, con los problemas técnicos que conlleva el empleo de BLPAP en este tipo de pacientes debido a las fugas y a la baja sensibilidad del *trigger*. Hemos encontrado un estudio, que sólo incluía un episodio de bronquiolitis, en el que no se halló relación entre la respuesta a la VNI y la modalidad inicial de VNI ⁽³⁾. En nuestro caso, no se incluyó la modalidad de ventilación en el análisis multivariante porque no estaba protocolizado el empleo de uno u otro tipo de soporte respiratorio inicial en función de la gravedad ni del tipo de patología, y además podían producirse cambios de la misma a lo largo del periodo de tratamiento.

En general, nuestros resultados y la mayoría de los estudios previos corroboran que el tiempo de aplicación de VNI es menor en el grupo fracaso que en el grupo éxito ^(2-4;6;55). Sin embargo, existe una amplia variabilidad en el momento en el que se produce el fracaso de la VNI. Es importante destacar que aunque el fracaso es más frecuente durante las primeras horas de tratamiento, un 27% de nuestros casos fracasaron tras 24 horas, por lo que es importante la monitorización y vigilancia de estos pacientes, así como conocer los factores predictivos de fracaso a lo largo de todo el periodo de tratamiento.

Los parámetros fisiológicos y los gases sanguíneos mejoran en la mayoría de los pacientes durante el uso de VNI. En nuestro estudio se encontró que el descenso de la FC y de la FR a las 6 y a las 12 horas fue mayor en el grupo éxito que en el grupo fracaso. Además, el descenso de la FiO₂ a las 24 horas, así como la mejoría en la SpO₂ a las 2 y a las 6 horas, fueron mayores en

el grupo éxito que en el grupo fracaso. Esta mejoría de las constantes vitales durante las primeras horas también ha sido observada en múltiples trabajos ^(2-4;6;46;55;82).

Algunos autores utilizan SNG de forma sistemática en todos los pacientes que vayan a recibir VNI ^(4;6;14;55); en cambio en otros casos, sólo se coloca en determinados casos ⁽¹⁻³⁾. En la muestra presentada, se utilizó SNG en el 62,8% de los pacientes. Los pacientes que tuvieron SNG tenían menor edad que aquellos en los que se prescindió de dicho dispositivo.

Nuestros pacientes permanecieron a dieta absoluta durante aproximadamente 12 horas. Es quizás el tiempo en el que muestran una mejoría mantenida y en los que ya consideramos que la VNI va a funcionar con éxito y vamos a evitar la intubación. La mediana de horas hasta la intubación fue de 13. No encontramos diferencias en el número de horas a dieta absoluta entre aquellos pacientes que disponían de SNG y en los que no se colocó dicho dispositivo.

Prácticamente la mitad de los pacientes precisaron sedación (49,5%), siendo el agente farmacológico más utilizado el midazolam. El uso de sedación en los diversos estudios publicados hasta la fecha es muy variable, desde un 30% al uso sistemático en todos los pacientes ^(3;4;14;55). En nuestro caso no se ha asociado el uso de sedación con un mayor riesgo de fracaso de VNI. Sin embargo, un estudio reciente, que incluye pacientes con una edad media de 65 días y que incluye en su mayor parte episodios de bronquiolitis, encuentra que la necesidad de sedación es menor en los pacientes que responden con éxito a la VNI ⁽¹¹⁴⁾.

En general, los pacientes de menor edad suelen precisar sedación con mayor frecuencia. Este hallazgo probablemente se deba a que en estos niños la agitación y la mala colaboración conllevan el uso de agentes sedantes para mejorar la sincronía entre el paciente y el respirador y disminuye la cantidad de fugas de forma secundaria. Sin embargo, no se detecta este hecho en este trabajo, probablemente debido a que los pacientes más pequeños fueron ventilados en su mayoría con CPAP. La literatura previa apoya que el uso de sedación para mejorar la tolerancia no conlleva mayor número de complicaciones ^(2;39;108;113). Nosotros observamos que los pacientes ventilados con dos niveles de presión precisaron sedación con mayor frecuencia, que aquellos ventilados con CPAP (61% vs 23,8%, $p<0,001$), probablemente debido a la necesidad de mayor sincronía.

Este estudio prospectivo confirma como otros previos la eficacia y fiabilidad del tratamiento de la VNI en la IRA sin VMC previa ^(14;89). El único ensayo aleatorio y controlado realizado hasta la fecha sobre el uso de VNI en la IRA de diferente etiología en niños muestra una reducción de la necesidad de intubación del 60 al 28% ⁽⁶⁾. En dicho estudio todos los pacientes tienen enfermedades pulmonares primarias, principalmente de origen infeccioso, y no presentan ningún tipo de comorbilidades. A pesar de que en nuestro estudio se incluyen pacientes con enfermedades de base, la tasa de fracaso es más baja (19%), si bien los criterios de inclusión son diferentes en cada trabajo, por lo los datos no son comparables.

De la misma manera, otros estudios presentan poblaciones muy heterogéneas entre sí, lo cual hace muy difícil la comparación entre las

diferentes tasas de éxito de la técnica. Algunos trabajos han encontrado cifras de fracaso similares a nuestro estudio ^(1;3;4;6;14). Sin embargo, otros encuentran tasas diferentes respecto a nuestra muestra. Dohna-Schwake et al ⁽⁵⁵⁾ refiere cifras de fracaso más altas (29%), analizando de forma conjunta casos de IRA sin VMC previa y postextubación. Pancera et al ⁽¹⁶⁾ muestra también tasas de fracaso y mortalidad más altas (25,8% y 22,5%, respectivamente), pero incluye pacientes inmunodeprimidos y probablemente más graves que los incluidos en nuestra muestra. En un trabajo de Piastra et al ⁽⁸²⁾, las cifras de fracaso son más altas (38%), pero incluye pacientes sólo con LPA/SDRA que es un factor asociado en varios trabajos al fracaso de la VNI. Por otro lado, Fortenberry et al ⁽⁴⁵⁾ refieren tasas de fracaso inferiores, probablemente debido a que la edad media es de 8 años y un tercio de los pacientes presentaban algún tipo de ENM, ambos factores asociados a una respuesta favorable al tratamiento con la VNI. Ocurre de forma similar en la muestra de Padman et al ⁽¹¹⁵⁾ que refleja tasas de fracaso más bajas (8%), lo cual se puede justificar por razones semejantes ya que un 50% tenían un trastorno neuromuscular y/o apnea obstructiva y la edad media era de 11,06 años. Thill et al ⁽¹³⁾ no encuentran ningún paciente en el que fracase la VNI. Todos los pacientes presentan enfermedades pulmonares obstructivas de las vías respiratorias más bajas, en los que la VNI ha demostrado ser más eficaz que en otros cuadros de tipo hipoxémico o tipo 1 (SDRA por ejemplo).

Las causas de fracaso más frecuentes fueron la hipoxemia progresiva (18,9%) y la hipercapnia (16,2%). En los diferentes estudios, las causas son muy variables y la clasificación no es homogénea. Lum et al ⁽⁴⁾ describen como causas de fracaso más frecuentes el empeoramiento del fracaso respiratorio

(66%) y el shock séptico (50%). En otro estudio las causas de retirada de la VNI más frecuentes son SDRA grave (55,5%), inmunodeprimidos (33,3%), neumonía asociada a crisis de broncoespasmo grave (22,2%) y fracaso postextubación (22,2%) ⁽³⁾. Mayordomo et al ⁽¹⁴⁾ establecen como causas de fracaso más frecuentes inestabilidad hemodinámica, apneas e hipoxemia, seguidas de hipercapnia y neumotórax. Essouri et al ⁽¹⁾ refieren la progresión del fallo respiratorio, seguida muy de lejos por la inestabilidad hemodinámica y las fugas aéreas altas por agitación. Bernet et al ⁽²⁾ encuentran el aumento del trabajo respiratorio, seguido de la hipoxemia.

La tasa de mortalidad (3,8%) fue similar a la de otros estudios ^(2;3;12;14;45). Sin embargo, otros trabajos previos ^(1;55), que incluyen una parte importante de pacientes con enfermedades de base más graves (enfermedades oncológicas y pacientes sometidos a trasplantes de médula ósea) refieren mortalidad más alta. El valor medio del PRISM II en el trabajo de Essouri ⁽¹⁾ es alto, lo que indica una gravedad importante de los pacientes incluidos. Yáñez et al ⁽⁶⁾ no tuvieron ningún fallecimiento.

La estancia en UCIP y la mortalidad fue significativamente más alta en el grupo fracaso. Este hecho también concuerda con estudios previos ^(3;4;14;82). De hecho, algunas de las potenciales ventajas relacionadas con el uso de VNI respecto a la VMC es la disminución de la estancia en UCIP y la mortalidad. El diseño de este trabajo no permite establecer una comparación en este sentido.

La causa principal de la IRA que conllevó el uso de la VNI fue la bronquiolititis, similar a lo encontrado en otros estudios ⁽⁶⁾. En los últimos años se ha extendido el uso de la VNI en el tratamiento de la bronquiolititis ^(43;54;90;91).

La tasa de éxito en el grupo de pacientes con bronquiolitis fue de 82,9%, muy semejante a lo encontrado en la literatura ^(91;116). Larrar et al ⁽⁹⁰⁾ describen una tasa de fracaso más alta (25%). Otros trabajos han referido tasas de fracaso aún más bajas ⁽⁴³⁾, lo que en general confirma la eficacia de la VNI en este tipo de patología.

El asma/broncoespasmo es la principal causa de ingreso hospitalario durante la infancia ⁽¹¹⁷⁾ y las complicaciones tras la intubación de estos pacientes son especialmente importantes ⁽¹¹⁸⁾. El uso de la VNI puede aportar importantes beneficios a este tipo de pacientes ^(49;52;53;119). El éxito en nuestra muestra fue del 81,1%, ligeramente más bajo que en estudios previos. Posiblemente sea debido a que la edad media de nuestros pacientes es menor que la de los incluidos en dichos trabajos. Sin embargo existe una revisión reciente en adultos que concluye que aún existen pocos datos para generalizar el uso de la VNI en el estado asmático ⁽¹²⁰⁾, a pesar de algunos ensayos clínicos que avalan su eficacia ^(121;122).

La presencia de una enfermedad de base puede influenciar la eficacia de la VNI. Un estudio señala que los pacientes sin enfermedad de base, en los cuales la causa de la IRA es una enfermedad pulmonar primaria tienen mayores posibilidades de éxito con la VNI, sin embargo la presencia de una enfermedad oncológica, aún más si coincide con una sepsis, hace más probable el fracaso de la VNI ⁽⁸⁹⁾. En nuestro caso la tasa de éxito en el grupo de pacientes previamente sanos fue del 84,4%, diferencia estadísticamente significativa. Las tasas de éxito más altas en función de la enfermedad de base se asociaron al grupo de pacientes con PCI (94,7%) y ENM (88,2%). Este resultado concuerda con estudios previos

que detectan una evolución favorable en los pacientes con ENM tratados con VNI ^(19;51). Sin embargo, una de las tasas de fracaso más altas se observó en los pacientes prematuros (38,1%). Por su parte, de forma contraria, Lum et al ⁽⁴⁾ refieren una tasa de fracaso más baja en el grupo de pacientes con antecedentes de prematuridad (23,8%). En el grupo de pacientes con bronquiolitis, el antecedente de prematuridad se asoció a mayor riesgo de fracaso (41,7% frente al 15,1% que presentan aquellos sin este antecedente, $p=0,019$), aunque la muestra de pacientes con bronquiolitis y prematuros es muy escasa (12 pacientes). La inmunosupresión también se ha asociado en artículos previos con mayores tasas de fracaso en torno al 25-35% ^(55;123). En nuestro caso se observó una tasa de fracaso del 30,8%. Debe reseñarse que es muy difícil sacar conclusiones acerca de la enfermedad de base por el riesgo de sesgo relacionado con muestras frecuentemente de tamaño insuficiente y por la distinta gravedad que la patología actual puede conllevar, además de otros factores que pueden estar influyendo en la evolución de la VNI.

6.2.2. Análisis predictivo

Un aspecto importante y controvertido sobre el uso de VNI es la posibilidad de identificar y predecir de forma precoz el fracaso de la misma, especialmente en la población en edad pediátrica y evitar así la intubación tardía en aquellos pacientes que requieran esta técnica. Por ello, sería muy útil para el manejo de estos pacientes conocer un marcador fiable del fracaso de la VNI y del que podamos disponer fácilmente y de forma no invasiva.

Numerosos estudios previos pediátricos y en pacientes adultos coinciden en señalar que los pacientes más hipoxémicos tienen mayores posibilidades de fracaso de la VNI: IRA tipo 1 ⁽¹⁴⁾, FiO₂ alta ⁽²⁻⁴⁾, la presencia de SDRA como causa de IRA ^(1;3) y un PF bajo ⁽⁷⁶⁾.

La oxigenación se puede determinar de dos maneras en la práctica clínica diaria de la UCIP: de manera invasiva a través de una gasometría arterial analizando la p_aO₂ o de forma no invasiva, gracias a la pulsioximetría transcutánea que aporta un valor de SpO₂. Actualmente, en el paciente críticamente enfermo se tiende a disminuir la realización de técnicas invasivas, de ahí la importancia de encontrar un marcador de oxigenación no invasivo sustituto del PF. El uso rutinario en la actualidad de la pulsioximetría ha conllevado una disminución de los catéteres arteriales colocados en las unidades de cuidados intensivos, tanto de adultos como de niños ^(14;97;124;125). Además en los niños la colocación de este tipo de catéteres puede ser ciertamente complicado y supone un factor estresante que aumenta su esfuerzo respiratorio y el consumo de oxígeno. La disminución de la necesidad de extracciones y determinaciones sanguíneas conlleva además una reducción del coste. Existen varios trabajos en pacientes adultos en los que se observó una disminución de la realización de gasometrías arteriales sin empeorar el pronóstico de los pacientes ^(124;125).

Es interesante por tanto detectar técnicas de monitorización que sustituyan a estas técnicas cruentas. Una posibilidad es utilizar el cociente SF, un marcador no invasivo y continuo que puede predecir adecuadamente el PF y así detectar los pacientes que presentan mayor riesgo de fracaso de la VNI.

El SF ha mostrado una buena correlación con el PF si la saturación de oxígeno se encuentra entre el 80 y el 97% ^(96-99;103;104), tanto en adultos como en población pediátrica. Cuando la saturación se encuentra por encima de este valor, la fiabilidad del SF se pierde, ya que la disociación de la curva de la hemoglobina se aplanan y se pierde la correlación lineal entre la saturación de oxígeno y la p_aO_2 , de tal forma que pequeños cambios en la saturación, pueden implicar grandes variaciones en la p_aO_2 . Por esta razón se excluyeron los valores de saturación de oxígeno mayores del 97% para el cálculo del SF ⁽⁹⁶⁻⁹⁹⁾. Podría ser adecuado mantener una saturación objetivo entre 92 y 97% en los pacientes tratados con VNI para mantener la fiabilidad del SF y que además evitaría una potencial hiperoxigenación inadvertida.

Como se ha comentado previamente, este estudio es uno de los primeros realizados en población pediátrica que incluye el cociente SF como marcador pronóstico de respuesta a la VNI. En una tesis doctoral de reciente presentación también se analizó la utilidad del cociente SF ⁽¹²⁶⁾. El primer trabajo realizado en población adulta que analiza el cociente SF como marcador pronóstico de respuesta a la VNI ⁽¹⁰⁵⁾ ha sido publicado recientemente. Se trata de un estudio prospectivo observacional, en el que el 43% de los pacientes incluidos presentaban una enfermedad maligna de base, con una tasa de éxito más baja que la población general (29% vs 41%). En el grupo de pacientes sin patología de este tipo, los factores asociados al éxito de la VNI fueron una mayor SpO_2 , un cociente SF más alto y un mayor SF/volumen minuto, todos ellos recogidos al inicio del tratamiento con VNI. Se encontró que un cociente SF menor de 98,5 predicía el fracaso de la VNI con un 40% y 89% de sensibilidad y especificidad,

respectivamente. Según los autores, el cociente SF puede ser útil para la toma de decisiones clínicas relacionadas con la VNI en pacientes adultos con IRA sin enfermedad maligna de base.

Nuestros datos sugieren que el SF puede ser útil para la detección del fracaso de VNI en población pediátrica, especialmente en las primeras horas, como demuestra el hecho de que el SF fue incluido en los tres modelos de predicción elaborados (tabla X).

El punto de corte óptimo sugerido para detectar los fracasos precoces de VNI fue un cociente SF a la hora de 193. Este valor correspondería a un PF de 188 según el trabajo publicado en 2009 por Khemani et al o a un PF de 155, según el trabajo más reciente de los mismos autores ^(97;99). Estos valores son similares a los publicados por Antonelli en 2007 (PF menor de 175 a la hora de VNI en pacientes adultos con SDRA) ⁽⁷⁶⁾ y en 2001 (PF menor de 146 a la hora de VNI en pacientes adultos con IRA tipo 1) ⁽⁷⁹⁾. Según nuestro estudio, un paciente con IRA que no sea capaz de alcanzar un SF en torno a 190 a la hora de tratamiento con VNI, debe ser especialmente vigilado por el alto riesgo de fracaso, valorándose la intubación endotraqueal. Así el uso del SF podría ayudar a detectar de forma precoz a los pacientes tratados con VNI que tienen mayores probabilidades de fracaso. Un estudio reciente analizó la eficacia de la VNI en niños con IRA hipoxémica debida a neumonía. Encontró que un valor del cociente SF a las dos horas ≤ 189 detectaba el fracaso con una sensibilidad y especificidad del 86% y 74% respectivamente ⁽¹²⁷⁾. Es un valor de corte similar al que hemos encontrado en nuestro trabajo. Sin embargo en nuestra muestra es el valor del cociente SF a la hora, más precoz que el referido en el último

estudio, que no recoge los parámetros a la hora de tratamiento, sino a las dos horas del mismo.

Los tres modelos predictivos de fracaso de la VNI que sugerimos presentan valores de área bajo la curva aceptables. Es importante destacar la presencia de valores predictivos positivos bajos y valores predictivos negativos altos en los tres modelos. Esto se debe a que los puntos de corte se han elegido con la intención de no aplicar VNI a aquellos pacientes con alto riesgo de fracaso de la misma. La baja tasa de fracaso de la VNI también contribuye a que los valores predictivos positivos sean bajos.

La gran mayoría de los estudios realizados hasta la fecha en población pediátrica no han analizado el cociente SF, pero la mayoría de ellos han detectado la mayor necesidad de FiO_2 como un factor predictivo de fracaso de la VNI. James et al ⁽⁸⁹⁾ concluyen que una mayor necesidad de FiO_2 al inicio y a las 2h de la aplicación de la VNI se relaciona con mayores probabilidades de fracaso de la misma en el grupo de pacientes con IRA sin VMC previa. Muñoz-Bonet et al ⁽³⁾ establecen que la necesidad de una mayor FiO_2 también se asocia a mayor riesgo de fracaso. Demuestran que una $FiO_2 > 0,57$ predice el fracaso en casi el 80% de los pacientes (especificidad 84% y sensibilidad 78%). Otros estudios también identifican una necesidad de mayor FiO_2 a lo largo del periodo de tratamiento con VNI como un factor de riesgo para el fracaso ^(4;14). En nuestra muestra se detectan diferencias en la FiO_2 a las 6, 12 y 24 horas entre el grupo éxito y fracaso en el análisis univariante. Esta variable no fue incluida en el análisis multivariante porque ya se introducía el cociente SF. Así mismo, Bernet et al ⁽²⁾ encontraron que una FiO_2 mayor del 80% a la hora detectaba el fracaso

con una sensibilidad del 56% y una especificidad del 83%. Además detectaron que la FiO_2 a la hora no predecía el fracaso más allá de las 24 horas. De forma similar, en nuestro estudio no hallamos ni al cociente SF, ni ninguna otra variable como predictor independiente de fracaso al analizar los casos que se intubaban después de las 24 horas de VNI. Sin embargo, existe otro trabajo que concluye que una $FiO_2 \geq 60\%$ a las 24 horas se asocia a mayores posibilidades de fracaso ⁽¹²⁾. Un estudio reciente no analizó el cociente SF, pero aportaba los valores de SpO_2 y FiO_2 . El primero mejoraba en ambos grupos y el segundo disminuyó más en el grupo éxito, de lo que se deduce que el cociente SF sería mayor en el grupo éxito ⁽⁵⁵⁾.

Existen pocos estudios realizados en población pediátrica que analicen el índice PF como factor predictivo de fracaso de la VNI, probablemente porque no se dispone habitualmente de muestras arteriales para su determinación ^(6;82;128). Dos de estos trabajos incluyen únicamente pacientes con una patología de base de mayor gravedad, como LPA/SDRA y/o niños con una inmunosupresión de base. En uno de estos trabajos se detectó una mejoría del PF en todos los pacientes, la mejoría a la hora tiende a ser mayor en el grupo éxito, sin llegar a la significación estadística ⁽⁸²⁾. En el otro estudio se encontró una mejoría significativa del PF en el grupo éxito y en la muestra total a la hora de tratamiento, pero no en el grupo fracaso ⁽¹²⁸⁾. Estos estudios no sugieren un punto de corte óptimo del PF a partir del cual no se recomienda la VNI.

La presencia de SDRA se ha identificado como un factor de riesgo mayor para el fracaso de VNI en pacientes pediátricos y adultos ^(1;3;79;129). Por tanto, los

pacientes hipoxémicos con riesgo de desarrollar un SDRA en los que se decida aplicar VNI deben ser monitorizados de forma aún más estrecha. La VMC continúa siendo el tratamiento principal del SDRA y una vez que la intubación esté indicada no debería retrasarse, ya que se puede empeorar el pronóstico de estos pacientes. La falta de eficacia de la VNI en el SDRA está probablemente relacionada con las pérdidas transitorias de EPAP debido a las inevitables fugas de aire. En nuestro estudio, la tasa de fracaso más alta se ha presentado en el grupo de pacientes con SDRA (50%). Sin embargo, el SDRA no se mostró como factor de riesgo independiente en el análisis multivariante, muy probablemente en relación con el escaso número de episodios recogidos. Es interesante señalar que la duración de la VNI en los episodios de SDRA que requirieron intubación fue de 16 horas de media o 18 horas de mediana. Esto apunta la importancia de monitorizar estos pacientes de forma estricta y de detectar los fracasos de la VNI tanto a nivel precoz como más tardíos. Además, la alta tasa de mortalidad entre los pacientes con SDRA (5 de 10), subraya su gravedad. Un estudio que analizó únicamente pacientes con esta patología, establecía una tasa de éxito del 62% ⁽⁸²⁾ y otro previo, que incluyó también pacientes sólo con esta entidad pero además con inmunodepresión, una tasa de fracaso de casi 43% ⁽¹²⁸⁾. Essouri et al ⁽¹⁾ hallaron una tasa de fracaso del 80% en los pacientes con SDRA. Todos estos trabajos apoyan la idea de que el sujeto con SDRA es un paciente con muy alto riesgo de fracaso de la VNI. Un estudio reciente ⁽⁸²⁾ analizó factores predictivos de éxito en los pacientes con SDRA/LPA. La ausencia de fracaso multiorgánico al ingreso se asoció con una probabilidad de éxito del 85,7%, con una sensibilidad del 87% y una especificidad del 49%.

Otra variable importante incluida en el modelo predictivo general e intermedio fue el PRISM III. Varios estudios previos han descrito valores altos en escalas de gravedad como factores de riesgo de fracaso de VNI, tanto en pacientes adultos como pediátricos ^(1;4;14;76;79;82). Es razonable que los pacientes más graves sean los que tienen mayor riesgo de fracaso con VNI. Sin embargo, es importante señalar que al realizar el PRISM III se incluyen los peores valores durante las primeras 24 horas de ingreso en UCIP, con lo que esta puntuación podría empeorar tras la intubación y no corresponder al periodo de tratamiento con la VNI. No obstante, en nuestro estudio, el valor más alto del PRISM III generalmente se detectó antes de proceder a la intubación. Sin embargo, existen otros estudios que no encuentran diferencias al analizar el PIM 2 ^(2;89). El empleo del SF en las escalas de valoración de la gravedad también podría ser de utilidad con el fin de clasificar mejor a los pacientes sin perder información en el caso de no disponerse de datos de una gasometría arterial, como sugieren Khemani et al ⁽⁹⁹⁾.

La edad se ha identificado en nuestro estudio como otro factor importante de respuesta a VNI, incluido en el modelo predictivo general. Este hallazgo concuerda con otros publicados que refieren una tasa de fracaso mayor en el grupo de pacientes más jóvenes ^(3;6;12;14). Un estudio publicado en 2005 que incluye pacientes con IRA, tanto con VMC previa como postextubación, encuentra que la edad de los pacientes en los que la VNI fracasó tiende a ser menor (11,7 vs 43,3 meses, $p=0,120$) ⁽⁴⁶⁾. Podría deberse a las frecuentes dificultades que se presentan para conseguir la sincronía entre el paciente y el respirador. Las fugas y la incapacidad para el ciclado del respirador debido a las

mismas, junto con la baja sensibilidad del *trigger*, son los principales problemas en el caso de respiradores específicos de VNI. Se ha sugerido que el *trigger* y ciclado en estos casos podría mejorar con sensores neurales de actividad diafragmática utilizados durante la aplicación de VNI ⁽¹³⁰⁾. A la vista de nuestros resultados, con una mediana de edad de 5,8 meses en el grupo fracaso, una gran parte de estos pacientes podría potencialmente beneficiarse de estos avances. Sin embargo, no hay ensayos clínicos hasta la fecha que demuestren una mayor eficacia de la VNI en los pacientes más pequeños al emplear un *trigger* neural. Existen trabajos que no encuentran diferencias en base a la edad, pero la media de edad de los pacientes incluidos en dichos estudios es mayor que en nuestra muestra ^(2;55;82). Otros estudios con edades medias similares al nuestro tampoco encontraron diferencias en base a la edad ^(4;89), pero incluyen también pacientes que utilizan la VNI tras la extubación.

El peso también mostró diferencias en el análisis univariante, aunque no se incluyó en el análisis multivariante para evitar la colinealidad con la edad.

Una variable clínica que ha mostrado cierta relevancia en predecir el fracaso de VNI fue la disminución de la FR a las 6 horas, dato incluido en el modelo predictivo de fracaso intermedio. Esto concuerda con estudios previos que relacionaban la falta de mejoría de la taquipnea en las primeras 6 horas con fracaso de la VNI ^(1;14). Otro estudio estableció que una mayor taquipnea al inicio del tratamiento con VNI se asociaba a una mayor probabilidad de fracaso ⁽⁸⁹⁾. Lum et al ⁽⁴⁾ identificaron diferencias en la disminución de la FR al inicio, a las 6h y a las 24 horas entre el grupo éxito y fracaso. En adultos también se han detectado resultados similares ^(131;132). Parece lógica que la disminución de la FR

se asocie a éxito de la VNI, ya que tiene relación directa con una disminución del aumento del trabajo respiratorio, con la ventaja de ser fácil de medir y de forma no invasiva.

En nuestro estudio, la variación de la FC a las 6 y 12 horas mostró diferencias entre el grupo éxito y fracaso en el análisis univariante, pero no se confirmó en el análisis multivariante posterior. Estudios previos han encontrado diferencias en la FC a lo largo del tratamiento de la VNI: a las 6 y 24 h ⁽⁴⁾, a las 2-4 h ⁽³⁾ y a las 24 horas ⁽¹⁴⁾. Sin embargo, la mayoría de los estudios mostraron una mejoría de la FC en ambos grupos, pero sin encontrar diferencias significativas entre ellos ^(6;55;82), que se relaciona probablemente con la disminución del trabajo respiratorio que suele ir asociado a la VNI.

El análisis univariante de nuestra muestra también detectó diferencias entre el grupo éxito y fracaso en la pCO₂ venosa inicial y el pH venoso a la hora, si bien hay muy escasas determinaciones analíticas. Estos resultados concuerdan con los hallazgos de un estudio previo, que detectó una mejoría significativa precoz en el pH y en la pCO₂ venosos en el grupo éxito ⁽⁵⁵⁾. El análisis multivariante encontró un pH venoso menor a la hora como factor de riesgo individual para el fracaso de la VNI. Un pH venoso a la hora de tratamiento igual a 7,25 identificó a los pacientes en los cuales el tratamiento con VNI va a fracasar con una sensibilidad y especificidad de 29% y 94% respectivamente. James et al ⁽⁸⁹⁾ también detectaron diferencias en el análisis univariante en el pH venoso inicial entre el grupo éxito y fracaso en el grupo de pacientes con IRA sin VMC previa. Otros estudios han encontrado diferencias en la pCO₂ venosa a lo largo del tratamiento con la VNI entre el grupo éxito y fracaso ^(1;3;14;82). Joshi

et al ⁽¹²⁾ concluyeron que un valor de pCO₂ >55 mmHg en alguna de las determinaciones realizadas durante las primeras 24 horas de tratamiento con VNI se asocian con mayores posibilidades de fracaso.

Hemos detectado diferencias en el análisis univariante entre el grupo éxito y fracaso en las presiones administradas a lo largo del tratamiento. Las IPAP aplicadas mostraron diferencias en todo el periodo. Sin embargo en el caso de la EPAP sólo hubo diferencias a las 12 horas. Otro estudio también detectó diferencias en la EPAP utilizada a las 24 y 48 horas ⁽¹⁴⁾. Al comparar nuestros datos con los de los pocos estudios que refieren las presiones que han utilizado ^(4;55), hemos comprobado que en ambos trabajos las presiones fueron ligeramente más altas que en el nuestro. Además, en uno de ellos ⁽⁴⁾ encontraron como en nuestro estudio, presiones más altas en el grupo fracaso (en este caso a las 6 horas). Muñoz-Bonet et al ⁽³⁾ encontraron diferencias en los valores iniciales y máximos de PEEP y PMVA. En el análisis multivariante la PMVA máxima mostró también diferencias. Un valor de PMVA >11,5 detectaba el fracaso de la VNI con una sensibilidad del 89% y una especificidad del 82%. La necesidad de presiones más elevadas probablemente se relacionaría con una patología respiratoria más grave.

Sólo hemos encontrado un estudio que detecte diferencias en la respuesta al tratamiento con VNI en función del sexo. Este estudio encontró en el análisis multivariante una asociación muy débil del sexo femenino con menores posibilidades de fracaso ⁽⁸²⁾. En nuestro caso, no encontramos diferencias en base al sexo, al igual que otros estudios previos ^(3;4;14).

La ausencia de enfermedad de base también se asoció en el análisis univariante con mayores posibilidades de éxito. Este hallazgo concuerda con los resultados de un estudio previo ⁽⁴⁾. Otros trabajos no han analizado este dato como factor predictivo de respuesta a la VNI, pero la mayoría de ellos refieren altas tasas de fracaso en pacientes con determinadas patologías de base ^(55;89). Dado que cada tipo de enfermedad de base puede tener una influencia muy diferente sobre el pronóstico de la VNI, sería deseable la realización de trabajos multicéntricos que permitiesen estudiar cada una de las enfermedades de base de forma homogénea.

No hemos hallado un modelo que ayudara a predecir el fracaso tardío de la VNI. Probablemente sea debido a que los fracasos tardíos ocurren por múltiples causas que no pueden ser detectadas con los parámetros analizados habitualmente, incluyendo la progresión de la enfermedad de base.

6.3. VNI postextubación

6.3.1. Análisis descriptivo

Se trata del primer estudio multicéntrico realizado en población pediátrica que analiza de forma específica el uso del VNI postextubación. Además, es uno de los trabajos en población pediátrica que incluye una mayor muestra de pacientes. Así mismo, es uno de los primeros estudios realizados en una población heterogénea de niños que analiza la presencia de factores predictivos de éxito de la VNI, separando el uso de VNI electiva y de rescate.

La literatura publicada hasta el momento en niños sobre la VNI postextubación es escasa ^(1;69;89). Existen trabajos que mezclan pacientes tanto con VMC previa como sin ella ^(1-4;55;89). Otros estudios, analizan por separado los pacientes con VNI postextubación, pero no diferencian entre VNI electiva y de rescate ⁽⁸⁹⁾. En adultos, existe un metanálisis que es favorable al uso de VNI disminuyendo la tasa de reintubación y de estancia en UCIP ⁽¹³³⁾.

En el caso de la VNI postextubación no se analizaron algunos parámetros que pueden estar influidos por la utilización previa de la VMC, como puede ser la sedación, empleo de SNG y número de horas a dieta absoluta. Del mismo modo, la estancia en UCIP es poco valorable, ya que depende de la duración previa de VMC. No obstante, aunque la diferencia no sea estadísticamente significativa probablemente por el tamaño muestral pequeño del grupo fracaso, la estancia media del grupo fracaso tiende a ser superior tanto en el caso de VNI electiva y de rescate postextubación, resultados similares a estudios previos ⁽⁶⁹⁾.

Análisis descriptivo del uso de VNI electiva postextubación

Existen pocos trabajos en niños que analicen de forma específica la VNI electiva postextubación. En cuanto al tamaño muestral, solamente hemos encontrado una tesis doctoral reciente ⁽¹²⁶⁾, que incluya una mayor número de pacientes (N=134).

La tasa de éxito en nuestro estudio fue del 84%, ligeramente más alta que la referida en estudios previos ^(69;89). Esta diferencias podrían deberse a que en uno de los estudios los pacientes tenían un valor de PRISM más alto y un mayor porcentaje de pacientes con enfermedades de base previas; en el otro

estudio la edad media de los pacientes estudiados es menor. Estos factores se han asociado con mayores posibilidades de fracaso ^(1;3;14).

El fallo respiratorio postextubación es una complicación frecuente en los pacientes sometidos a una cirugía previa. Una revisión reciente sobre el uso de VNI electiva postextubación en adultos concluyó que la VNI puede ser una técnica eficaz y segura, al menos en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica ⁽¹³⁴⁾. El uso de VNI como técnica de destete frente a técnicas tradicionales reducía las tasas de reintubación y mortalidad, de neumonía asociada a VMC y de la estancia en la UCIP y hospitalaria. En adultos se realizó otra revisión en la que se observó que la VNI electiva era capaz de mejorar la gasometría de los pacientes y disminuir la incidencia de complicaciones ⁽¹³⁵⁾. Sin embargo, el uso de VNI electiva postextubación no se asociaba en este caso a diferencias en la tasa de reintubación, de estancia hospitalaria ni mortalidad ⁽¹³⁵⁾. Probablemente esta diferencia de resultados se deba a que los pacientes incluidos en los distintos estudios presentaban diferentes enfermedades de base y causas de IRA diversas. Parece que el papel de la VNI en el caso específico de pacientes con el antecedente de una cirugía previa cardiovascular ha presentado esperanzadores resultados en población adulta ⁽¹³⁶⁾. En pediatría de nuevo los trabajos publicados en este campo son escasos. Uno de los primeros fue un estudio retrospectivo que analizó el uso de VNI electiva postextubación en el periodo postoperatorio de cirugía cardíaca ⁽¹⁵⁾. Se incluyeron 29 casos, 72% de ellos tratados con dos niveles de presión y el resto con CPAP. Se constató una tasa de éxito del 66%. La eficacia fue más baja en casos de neumopatía previa.

En nuestro estudio la tasa de reintubación en el grupo de pacientes cardiopatas con uso de VNI electiva fue del 22,9%, similar a las cifras detectadas en el mismo subgrupo de pacientes en trabajos previos ⁽¹⁵⁾.

Análisis descriptivo del uso de VNI de rescate postextubación

La tasa de éxito en este subgrupo de pacientes fue del 85,2%, con una tasa de mortalidad del 4,9%, similar a la publicada en estudios previos realizados en una muestra de similares características ^(46;55). En otro estudio las tasas de éxito son menores y las de mortalidad mayores (50% y 10% respectivamente) ⁽⁶⁹⁾. En dicho trabajo el valor medio del PRISM es más alto y el porcentaje de pacientes con enfermedades de base mayor que en nuestra muestra, factores relacionados con el fracaso de la VNI ^(4;14).

6.3.2. Análisis predictivo

Los resultados en este trabajo están condicionados por el tamaño muestral pequeño del grupo fracaso. Serían necesarios estudios posteriores con un mayor tamaño que permitieran identificar los factores predictivos de éxito de la VNI, incluyendo el SF. El pequeño tamaño muestral impidió clasificar en precoces, intermedios y tardíos.

En el caso de la VNI electiva postextubación, el único factor que se asoció al fracaso de la VNI de manera independiente fue la FR a las 2 horas. El

número escaso de fracasos no permitió realizar una clasificación de los pacientes en función de la edad para obtener un punto de corte válido.

Uno de los estudios previos, analiza determinados factores en el subgrupo de pacientes con VNI electiva postextubación. En el análisis multivariante detectó diferencias en la tensión arterial sistólica a las dos horas⁽⁸⁹⁾. Este parámetro no fue analizado en nuestro estudio. Consideramos que una elevación de la TA por estrés, muy probablemente iría acompañada de taquicardia y taquipnea. Por otro lado, no es infrecuente que la toma de TA en pacientes pequeños no sea siempre fiable por movimientos del paciente. Otro estudio que analiza la VNI electiva postextubación en pacientes postoperados cardiacos de forma exclusiva, detecta que una FC y una SpO₂ normales durante las primeras 24 horas de tratamiento se identifican como factores independientes predictivos del éxito de la VNI⁽⁹⁴⁾.

En el caso de la VNI de rescate postextubación, la variable que se asoció de manera independiente al fracaso de la VNI es la FiO₂ a la hora. Se detectó que una FiO₂ a la hora predecía el fracaso de la VNI con una sensibilidad del 75% y una especificidad del 73,1%. El valor del AUC es aceptable, con un valor predictivo positivo bajo (33,3%) y negativo alto (95%). En este tipo de pacientes parece también que es muy relevante el estado de la oxigenación, como ocurre en los que no tienen VMC previa. Muy probablemente el SF sería de ayuda en estos niños, si bien no hemos podido demostrarlo en nuestra muestra debido a que muchos episodios contaban con SpO₂ >97%.

Existe un estudio previo en población pediátrica diversa, que analizó los factores predictivos de éxito de la VNI postextubación ⁽⁶⁹⁾. Se detectó que la menor disminución de la FR a las 6 h, una necesidad de FiO₂ más alta a la hora y un menor PF a las 6 horas se asociaban a un mayor riesgo de fracaso. Un descenso de la FR ≤ 4 rpm detectaba el fracaso de la VNI con una sensibilidad del 92,3% y una especificidad del 57,1%. Una FiO₂ $\geq 50\%$ a la hora detectaba el fracaso de la VNI con una sensibilidad del 76,9% y una especificidad del 81,5%. Los pacientes con una enfermedad neurológica de base tenían tendencia a mayores posibilidades de fracaso (éxito 22,2%, fracaso 57,1%, p=0,025). Sin embargo, ninguna variable se identificó como factor de riesgo en el análisis multivariante. Además el uso de VNI de rescate tuvo una tasa de éxito menor que la VNI electiva (50% vs 81%, p=0,037). Este hecho coincide con la literatura previa en niños y en adultos ^(56;61-63;66;67;137). El que los pacientes con una enfermedad neurológica de base tengan mayores posibilidades de fracaso se puede explicar por la hipotonía faríngea, una disminución de la fuerza de tos y una disminución del aclaramiento de secreciones ^(56;137).

Existen estudios realizados en población pediátrica que analizaron específicamente el uso de VNI postextubación en pacientes con una cardiopatía. Uno de ellos analiza el uso de VNI postextubación en pacientes cardiopatas ⁽⁹⁴⁾ incluyendo a 221 pacientes. La VNI se aplicó de manera electiva en un 26% y en los individuos restantes, se utilizó una VNI de rescate. No se encontraron diferencias entre las tasas de éxito (75% en el caso de la VNI electiva y 79% en la VNI de rescate). Tampoco hubo diferencias en función de la modalidad empleada, los pacientes ventilados con CPAP tuvieron una tasa de éxito del 78%

y los que fueron ventilados con dos niveles de presión del 80%. Identificaron como factores predictivos una puntuación menor en el *score risk-adjusted classification for congenital heart surgery* (RACHS-1), presencia de atelectasia, haber recibido tratamiento con corticoides durante las primeras 24 horas de VNI y una FC y SpO₂ normal durante las primeras 24 horas de soporte con VNI. Existe otro estudio prospectivo realizado en pacientes pediátricos postoperados cardiacos que analizó el uso de VNI tras la extubación ⁽¹⁵⁾. En el 70% de los casos se utilizó la VNI de forma electiva. Las tasas de fracaso de la VNI electiva y de rescate postextubación fueron del 25% y del 44,4%, respectivamente. Este estudio sólo identificó como factor predictivo de éxito el pH a las 24 horas. Serían necesarios estudios prospectivos que aclarasen la posible utilidad de la VNI postextubación, tanto electiva como de rescate, en el paciente sometido a una cirugía cardiaca, e idealmente según el tipo de cardiopatía de base.

En nuestro estudio, no hemos podido valorar los resultados de cada enfermedad de base, puesto que el número de pacientes es escaso en cada subgrupo para obtener conclusiones válidas.

6.4. Fortalezas del estudio

Este estudio aporta novedades importantes. En primer lugar, aporta la mayor muestra de pacientes obtenida hasta el momento, para detectar factores predictivos de fracaso en niños que no han recibido previamente VMC. Así mismo, supone una de las muestras más grandes en cuanto al uso de VNI electiva y de rescate postextubación.

En segundo lugar, se trata de un estudio prospectivo y multicéntrico realizado en unidades españolas y portuguesas de cuidados intensivos pediátricos, lo cual permite que los hallazgos sean representativos en ambos países.

Finalmente, constituye uno de los primeros estudios que analiza específicamente el uso del cociente SF como factor predictivo de la eficacia de la VNI.

6.5. Limitaciones del estudio

Nuestro estudio tiene una serie de limitaciones.

Primero, algunos valores de SF no han podido calcularse porque las saturaciones de oxígeno eran mayores del 97%. Por encima de ese valor, la curva de disociación de la hemoglobina pierde la relación lineal entre la SpO₂ y la p_aO₂. Sin embargo, en la muestra de episodios sin VMC previa, se realizó una comparación entre los valores perdidos y los incluidos en el análisis multivariante, sin encontrarse diferencias significativas. Por tanto, se minimizó así la posibilidad de sesgo por esta causa. Debe señalarse también que el punto de corte sugerido de SF ha sido realizado sobre una muestra de diferentes causas de IRA. Por ello, los modelos predictivos y el punto de corte de SF en el fracaso precoz deben ser tomado con precaución, teniendo en cuenta el conjunto de los factores de cada paciente, así como la tendencia evolutiva del mismo, ya que con toda seguridad, los puntos de corte de SF para continuar o no la VNI serán diferentes en función de la patología de base. Deberían diseñarse estudios similares para cada una de las patologías, que sirvieran para definir de forma más precisa los marcadores pronósticos en cada una de ellas.

Segundo, existen otros factores que pueden alterar la relación entre SpO_2 y p_aO_2 , como son la pCO_2 , el pH, la temperatura y el 2,3-DPG. No han sido tenidos en cuenta para calcular el SF, pero existen estudios recientes que sugieren que la relevancia clínica de estas variaciones podría ser de baja importancia ⁽⁹⁹⁾. Se han empleado además diferentes pulsioxímetros. Esto podría reducir la reproductibilidad de los resultados. Sin embargo, los estudios previos que han demostrado una buena correlación entre el índice SF y PF, han empleado también diferentes tipos de pulsioxímetros ⁽⁹⁹⁾.

Tercero, las estrategias del manejo de VNI pueden ser diferentes en las distintas UCIP y también entre los diferentes especialistas. Sin embargo, el manejo inicial de la VNI se basó en un protocolo común pre-establecido y la mayoría de los médicos de las unidades participantes en el estudio han realizado cursos estandarizados sobre el uso de VNI y VMC diseñados y avalados por el Grupo Respiratorio de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos ^(138;139), con lo que disminuye la probabilidad de sesgos a través de esta vía. Esta potencial variabilidad podría hacer que nuestros resultados sean más reproducibles.

La población de pacientes incluida en el estudio es muy heterogénea y como han señalado algunos estudios la eficacia de la VNI es diferente según la causa de la IRA. Sin embargo, la población diversa de pacientes representa la rutina diaria de las UCIP.

No hemos podido incluir en el análisis multivariante la variable pCO_2 por falta de datos. De todas formas, a pesar de que algunos estudios la han señalado como un marcador pronóstico de respuesta de la VNI ⁽¹⁾, la determinación de este valor supone extracciones sanguíneas repetitivas en los niños. Además, las técnicas invasivas en

ellos conllevan una agitación y factor estresante que pueden facilitar el fracaso de la VNI. Una posibilidad es el empleo de la capnografía transcutánea que puede ser un sustituto de la tradicional pCO₂.

Por último, los casos de la VNI electiva y de rescate postextubación, incluyen un bajo número de fracasos, que probablemente dificulten encontrar valores significativos.

7. CONCLUSIONES

1. El cociente SF es un método no invasivo útil para predecir el fracaso de la VNI en niños con una IRA, que no hayan recibido previamente VMC.
2. Los modelos predictivos descritos para los diferentes periodos de aplicación de VNI podrían ayudar a los médicos a la toma de decisiones clínicas en base a continuar tratamiento con VNI o detener el mismo e iniciar ventilación invasiva.
3. No se encontró ningún factor que detecte los fracasos tardíos de la VNI en el grupo de pacientes que no recibieron VMC previa.
4. El valor de la FR a las 2 horas de tratamiento con VNI podría ayudar a detectar los fracasos de la VNI electiva postextubación.
5. En el caso de uso de VNI de rescate postextubación, la FiO₂ requerida a la hora de aplicación de la VNI puede ser útil para predecir los fracasos de la técnica.
6. No se ha podido determinar la utilidad del cociente SF como marcador predictivo de fracaso de la VNI en los casos de VNI electiva y de rescate postextubación. Esto podría relacionarse con el escaso número de fracasos de la VNI y a la presencia frecuente de SpO₂ >97%, que impide el uso del SF.
7. Son necesarios estudios más amplios, idealmente aleatorios y controlados, especialmente sobre VNI electiva y de rescate postextubación, que determinen la utilidad del cociente SF en estos casos.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. 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; 7:329-34.
2. 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; 6:660-4.
3. Munoz-Bonet JJ, Flor-Macian EM, Brines J, Rosello-Millet PM, Cruz LM, Lopez-Prats JL, et al. Predictive factors for the outcome of noninvasive ventilation in pediatric acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11:675-80.
4. 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; 12:e7-13.
5. Turner DA, Cheifetz IM. Pediatric acute respiratory failure: areas of debate in the pediatric critical care setting. *Expert Rev Respir Med* 2011; 5:65-73.
6. 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; 9:484-9.
7. Teague WG. Noninvasive ventilation in the pediatric intensive care unit for children with acute respiratory failure. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35:418-26.

8. Duttweiler L, Nadal D, Frey B. Pulmonary and systemic bacterial co-infections in severe RSV bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2004; 89:1155-7.
9. Nava S, Navalesi P, Conti G. Time of non-invasive ventilation. *Intensive Care Med* 2006; 32:361-70.
10. 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; 339:429-35.
11. Rivera R, Tibballs J. Complications of endotracheal intubation and mechanical ventilation in infants and children. *Crit Care Med* 1992; 20:193-9.
12. 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; 22:38-43.
13. Thill PJ, McGuire JK, Baden HP, Green TP, Checchia PA. Noninvasive positive-pressure ventilation in children with lower airway obstruction. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5:337-42.
14. Mayordomo-Colunga J, Medina A, Rey C, Diaz JJ, Concha A, Los AM, et al. Predictive factors of non invasive ventilation failure in critically ill children: a prospective epidemiological study. *Intensive Care Med* 2009; 35:527-36.
15. Pons OM, Piqueras M, I, Segura MS, Balaguer AM, Palomeque RA. Non-invasive ventilation after cardiac surgery. A prospective study. *An Pediatr (Barc)* 2009; 71:13-9.

16. Pancera CF, Hayashi M, Fregnani JH, Negri EM, Deheinzelin D, de CB. Noninvasive ventilation in immunocompromised pediatric patients: eight years of experience in a pediatric oncology intensive care unit. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30:533-8.
17. Gregoretto C, Pelosi P, Chidini G, Bignamini E, Calderini E. Non-invasive ventilation in pediatric intensive care. *Minerva Pediatr* 2010; 62: 437-58.
18. Calderini E, Chidini G, Pelosi P. What are the current indications for noninvasive ventilation in children? *Curr Opin Anaesthesiol* 2010; 23:368-74.
19. Padman R, Lawless S, Von NS. Use of BiPAP by nasal mask in the treatment of respiratory insufficiency in pediatric patients: preliminary investigation. *Pediatr Pulmonol* 1994; 17:119-23.
20. Martin TJ, Hovis JD, Costantino JP, Bierman MI, Donahoe MP, Rogers RM, et al. A randomized, prospective evaluation of noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:807-13.
21. Brochard L, Mancebo J, Elliott MW. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2002; 19:712-21.
22. Nourdine K, Combes P, Carton MJ, Beuret P, Cannamela A, Ducreux JC. Does noninvasive ventilation reduce the ICU nosocomial infection risk? A prospective clinical survey. *Intensive Care Med* 1999; 25:567-73.
23. 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* 2005; 20:CD003699.

24. Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet* 2009; 374:250-9.
25. Bott J, Carroll MP, Conway JH, Keilty SE, Ward EM, Brown AM, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993; 19:1555-7.
26. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1799-806.
27. Ambrosino N, Vaghegghini G. Noninvasive positive pressure ventilation in the acute care setting: where are we? *Eur Respir J* 2008; 31:874-86.
28. Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:540-77.
29. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J, Warn D. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure--a meta-analysis update. *Crit Care Med* 2002; 30:555-62.
30. 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; 32:2516-23.
31. 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; 344:481-7.

32. Confalonieri M, Potena A, Carbone G, Porta RD, Tolley EA, Umberto MG. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1585-91.
33. Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, Hill NS. Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from noninvasive positive-pressure ventilation? A systematic review of the literature. *Ann Intern Med* 2003; 138:861-70.
34. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326:185-9.
35. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax* 2002; 57:192-211.
36. Courtney SE, Barrington KJ. Continuous positive airway pressure and noninvasive ventilation. *Clin Perinatol* 2007; 34:73-92.
37. Mahmoud RA, Roehr CC, Schmalisch G. Current methods of non-invasive ventilatory support for neonates. *Paediatr Respir Rev* 2011; 12:196-205.
38. Meneses J, Bhandari V, Alves JG, Herrmann D. Noninvasive ventilation for respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2011; 127:300-7.
39. Akingbola OA, Hopkins RL. Pediatric noninvasive positive pressure ventilation. *Pediatr Crit Care Med* 2001; 2:164-9.

40. Katz S, Selvadurai H, Keilty K, Mitchell M, MacLusky I. Outcome of non-invasive positive pressure ventilation in paediatric neuromuscular disease. *Arch Dis Child* 2004; 89:121-4.
41. Eagle M, Baudouin SV, Chandler C, Giddings DR, Bullock R, Bushby K. Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. *Neuromuscul Disord* 2002; 12:926-9.
42. Ward S, Chatwin M, Heather S, Simonds AK. Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia. *Thorax* 2005; 60:1019-24.
43. 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; 93:45-7.
44. Carroll CL, Schramm CM. Noninvasive positive pressure ventilation for the treatment of status asthmaticus in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96:454-9.
45. Fortenberry JD, Del TJ, Jefferson LS, Evey L, Haase D. Management of pediatric acute hypoxemic respiratory insufficiency with bilevel positive pressure (BiPAP) nasal mask ventilation. *Chest* 1995; 108:1059-64.

46. Medina VA, Prieto ES, los Arcos SM, Rey GC, Concha TA, Menendez CS, et al. Noninvasive ventilation in a pediatric intensive care unit. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62:13-9.
47. Piastra M, Antonelli M, Chiaretti A, Polidori G, Polidori L, Conti G. Treatment of acute respiratory failure by helmet-delivered non-invasive pressure support ventilation in children with acute leukemia: a pilot study. *Intensive Care Med* 2004; 30:472-6.
48. Akingbola OA, Simakajornboon N, Hadley Jr EF, Hopkins RL. Noninvasive positive-pressure ventilation in pediatric status asthmaticus. *Pediatr Crit Care Med* 2002; 3:181-4.
49. Mayordomo-Colunga J, Medina A, Rey C, Concha A, Menendez S, Arcos ML, et al. Non-invasive ventilation in pediatric status asthmaticus: a prospective observational study. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46:949-55.
50. Chin K, Takahashi K, Ohmori K, Toru I, Matsumoto H, Niimi A, et al. Noninvasive ventilation for pediatric patients under 1 year of age after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134:260-1.
51. 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; 73:791-8.
52. Williams AM, Abramo TJ, Shah MV, Miller RA, Burney-Jones C, Rooks S, et al. Safety and clinical findings of BiPAP utilization in children 20 kg or less for asthma exacerbations. *Intensive Care Med* 2011; 37:1338-43.

53. Carroll CL, Schramm CM. Noninvasive positive pressure ventilation for the treatment of status asthmaticus in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96:454-9.
54. Cambonie G, Milesi C, Jaber S, Amsallem F, Barbotte E, Picaud JC, et al. Nasal continuous positive airway pressure decreases respiratory muscles overload in young infants with severe acute viral bronchiolitis. *Intensive Care Med* 2008; 34:1865-72.
55. 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; 46:1114-20.
56. Kurachek SC, Newth CJ, Quasney MW, Rice T, Sachdeva RC, Patel NR, et al. Extubation failure in pediatric intensive care: a multiple-center study of risk factors and outcomes. *Crit Care Med* 2003; 31:2657-64.
57. Farias JA, Alia I, Retta A, Olazarri F, Fernandez A, Esteban A, et al. An evaluation of extubation failure predictors in mechanically ventilated infants and children. *Intensive Care Med* 2002; 28:752-7.
58. Epstein SK, Ciubotaru RL, Wong JB. Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation. *Chest* 1997; 112:186-92.
59. Esteban A, Alia I, Tobin MJ, Gil A, Gordo F, Vallverdu I, et al. Effect of spontaneous breathing trial duration on outcome of attempts to discontinue mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:512-8.

60. Baisch SD, Wheeler WB, Kurachek SC, Cornfield DN. Extubation failure in pediatric intensive care incidence and outcomes. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:312-8.
61. Trevisan CE, Vieira SR. Noninvasive mechanical ventilation may be useful in treating patients who fail weaning from invasive mechanical ventilation: a randomized clinical trial. *Crit Care* 2008; 12:R51.
62. 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; 350:2452-60.
63. Keenan SP, Powers C, McCormack DG, Block G. Noninvasive positive-pressure ventilation for postextubation respiratory distress: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287:3238-44.
64. Ferrer M, Bernadich O, Nava S, Torres A. Noninvasive ventilation after intubation and mechanical ventilation. *Eur Respir J* 2002; 19:959-65.
65. Burns KE, Adhikari NK, Meade MO. Noninvasive positive pressure ventilation as a weaning strategy for intubated adults with respiratory failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4:CD004127.
66. Ferrer M, Sellares J, Valencia M, Carrillo A, Gonzalez G, Badia JR, et al. Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:1082-8.

67. Nava S, Gregoret C, Fanfulla F, Squadrone E, Grassi M, Carlucci A, et al. Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high-risk patients. *Crit Care Med* 2005; 33:2465-70.
68. Ferrer M, Valencia M, Nicolas JM, Bernadich O, Badia JR, Torres A. Early noninvasive ventilation averts extubation failure in patients at risk: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:164-70.
69. Mayordomo-Colunga J, Medina A, Rey C, Concha A, Menendez S, Los AM, et al. Non invasive ventilation after extubation in paediatric patients: a preliminary study. *BMC Pediatr* 2010; 10:29-33.
70. Stucki P, Perez MH, Scalfaro P, de HQ, Vermeulen F, Cotting J. Feasibility of non-invasive pressure support ventilation in infants with respiratory failure after extubation: a pilot study. *Intensive Care Med* 2009; 35:1623-7.
71. Schettino G, Altobelli N, Kacmarek RM. Noninvasive positive pressure ventilation reverses acute respiratory failure in select "do-not-intubate" patients. *Crit Care Med* 2005; 33:1976-82.
72. Levy M, Tanios MA, Nelson D, Short K, Senechia A, Vespia J, et al. Outcomes of patients with do-not-intubate orders treated with noninvasive ventilation. *Crit Care Med* 2004; 32:2002-7.
73. Ottonello G, Villa G, Doglio L, Pedemonte M, Diana MC, Casciaro R, et al. Noninvasive ventilation with positive airway pressure in paediatric intensive care. *Minerva Pediatr* 2007; 59:85-9.

74. Kisson N, Adderley R. Noninvasive ventilation in infants and children. *Minerva Pediatr* 2008; 60:211-8.
75. Calderini E, Chidini G, Pelosi P. What are the current indications for noninvasive ventilation in children? *Curr Opin Anaesthesiol* 2010; 23:368-74.
76. 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; 35:18-25.
77. 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; 149:818-24.
78. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307:2526-33.
79. Antonelli M, Conti G, Moro ML, Esquinas A, Gonzalez-Diaz G, Confalonieri M, et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med* 2001; 27:1718-28.
80. 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; 168:1438-44.

- 81.** Adda M, Coquet I, Darmon M, Thiery G, Schlemmer B, Azoulay E. Predictors of noninvasive ventilation failure in patients with hematologic malignancy and acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2008; 36:2766-72.
- 82.** Piastra M, De LD, Marzano L, Stival E, Genovese O, Pietrini D, et al. The number of failing organs predicts non-invasive ventilation failure in children with ALI/ARDS. *Intensive Care Med* 2011; 37:1510-6.
- 83.** Festic E, Gajic O, Limper AH, Aksamit TR. Acute respiratory failure due to pneumocystis pneumonia in patients without human immunodeficiency virus infection: outcome and associated features. *Chest* 2005; 128:573-9.
- 84.** Gay PC. Complications of noninvasive ventilation in acute care. *Respir Care* 2009; 54:246-57.
- 85.** Demoule A, Girou E, Richard JC, Taille S, Brochard L. Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation. *Intensive Care Med* 2006; 32:1756-65.
- 86.** Ambrosino N, Foglio K, Rubini F, Clini E, Nava S, Vitacca M. Non-invasive mechanical ventilation in acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease: correlates for success. *Thorax* 1995; 50:755-7.
- 87.** Soo Hoo GW, Santiago S, Williams AJ. Nasal mechanical ventilation for hypercapnic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease: determinants of success and failure. *Crit Care Med* 1994; 22:1253-61.
- 88.** Phua J, Kong K, Lee KH, Shen L, Lim TK. Noninvasive ventilation in hypercapnic acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary

disease vs. other conditions: effectiveness and predictors of failure. *Intensive Care Med* 2005; 31:533-9.

- 89.** 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; 37:1994-2001.
- 90.** 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; 13:1397-403.
- 91.** 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; 13:1404-9.
- 92.** Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. PRISM III: an updated Pediatric Risk of Mortality score. *Crit Care Med* 1996; 24:743-52.
- 93.** Epstein SK, Ciubotaru RL. Independent effects of etiology of failure and time to reintubation on outcome for patients failing extubation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:489-93.
- 94.** Gupta P, Kuperstock JE, Hashmi S, Arnolde V, Gossett JM, Prodhan P, et al. Efficacy and Predictors of Success of Noninvasive Ventilation for Prevention of Extubation Failure in Critically Ill Children With Heart Disease. *Pediatr Cardiol* 2012; 34:964-77.

95. Numa AH, Newth CJ. Assessment of lung function in the intensive care unit. *Pediatr Pulmonol* 1995; 19:118-28.
96. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Hayden DL, Schoenfeld DA, Ware LB. Comparison of the SpO₂/FIO₂ ratio and the PaO₂/FIO₂ ratio in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest* 2007; 132:410-7.
97. Khemani RG, Patel NR, Bart RD, III, 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; 135:662-8.
98. 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; 11:12-7.
99. 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; 40:1309-16.
100. 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; 28:538-7.
101. 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; 13:11-5.

- 102.** Clerbaux T, Detry B, Reynaert M, Frans A. Right shift of the oxyhemoglobin dissociation curve in acute respiratory distress syndrome. *Pathol Biol (Paris)* 1997; 45:269-73.
- 103.** Lobete PC, Medina VA, Modesto IA, V, Rey GC, Mayordomo CJ, los Arcos SM. Prediction of PaO/FiO ratio from SpO/FiO ratio adjusted by transcutaneous CO measurement in critically ill children. *An Pediatr (Barc)* 2011; 74:91-6.
- 104.** 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; 37:1317-21.
- 105.** 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; 26:510-6.
- 106.** Martinon-Torres F, Rodriguez-Nunez A, Martinon-Sanchez JM. Nasal continuous positive airway pressure with heliox in infants with acute bronchiolitis. *Respir Med* 2006; 100:1458-62.
- 107.** Essouri S, Durand P, Chevret L, Haas V, Perot C, Clement A, et al. Physiological effects of noninvasive positive ventilation during acute moderate hypercapnic respiratory insufficiency in children. *Intensive Care Med* 2008 ; 34:2248-55.

108. Pons OM, Cambra Lasaosa FJ. Mechanical ventilation in pediatrics (III). Weaning, complications and other types of ventilation. Noninvasive ventilation. *An Pediatr (Barc)* 2003; 59:165-72.
109. Martínez-Camblor P, Corral N. A general bootstrap algorithm for hypothesis testing. *Journal of Statistical Planning and Inference* 2012; 142: 589-600.
110. Barrington KJ, Bull D, Finer NN. Randomized trial of nasal synchronized intermittent mandatory ventilation compared with continuous positive airway pressure after extubation of very low birth weight infants. *Pediatrics* 2001; 107:638-41.
111. Ramirez A, Delord V, Khirani S, Leroux K, Cassier S, Kadlub N, et al. Interfaces for long-term noninvasive positive pressure ventilation in children. *Intensive Care Med* 2012; 38:655-62.
112. Navalesi P, Fanfulla F, Frigerio P, Gregoretto C, Nava S. Physiologic evaluation of noninvasive mechanical ventilation delivered with three types of masks in patients with chronic hypercapnic respiratory failure. *Crit Care Med* 2000; 28:1785-90.
113. 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; 6:323-30.
114. Cavari Y, Sofer S, Rozovski U, Lazar I. Non invasive positive pressure ventilation in infants with respiratory failure. *Pediatr Pulmonol* 2012 ; 47:1019-25.

115. Padman R, Lawless ST, Kettrick RG. Noninvasive ventilation via bilevel positive airway pressure support in pediatric practice. *Crit Care Med* 1998; 26:169-73.
116. Lazner MR, Basu AP, Klonin H. Non-invasive ventilation for severe bronchiolitis: analysis and evidence. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47:909-16.
117. Rasmussen F, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Greene JM, Herbison GP, et al. Risk factors for hospital admission for asthma from childhood to young adulthood: a longitudinal population study. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:220-7.
118. Roberts JS, Bratton SL, Brogan TV. Acute severe asthma: differences in therapies and outcomes among pediatric intensive care units. *Crit Care Med* 2002; 30:581-5.
119. Carroll CL, Zucker AR. Barotrauma not related to type of positive pressure ventilation during severe asthma exacerbations in children. *J Asthma* 2008 ; 45:421-4.
120. Lim WJ, Mohammed AR, Carson KV, Mysore S, Labiszewski NA, Wedzicha JA, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12:CD004360.
121. Soma T, Hino M, Kida K, Kudoh S. A prospective and randomized study for improvement of acute asthma by non-invasive positive pressure ventilation (NPPV). *Intern Med* 2008; 47:493-501.

122. Soroksky A, Stav D, Shpirer I. A pilot prospective, randomized, placebo-controlled trial of bilevel positive airway pressure in acute asthmatic attack. *Chest* 2003; 123:1018-25.
123. Pancera CF, Hayashi M, Fregnani JH, Negri EM, Deheinzelin D, de CB. Noninvasive ventilation in immunocompromised pediatric patients: eight years of experience in a pediatric oncology intensive care unit. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30:533-8.
124. Merlani P, Garnerin P, Diby M, Ferring M, Ricou B. Quality improvement report: Linking guideline to regular feedback to increase appropriate requests for clinical tests: blood gas analysis in intensive care. *BMJ* 2001; 323:620-4.
125. Pilon CS, Leathley M, London R, McLean S, Phang PT, Priestley R, et al. Practice guideline for arterial blood gas measurement in the intensive care unit decreases numbers and increases appropriateness of tests. *Crit Care Med* 1997; 25:1308-13.
126. Pons Odena M. Análisis de la efectividad de la ventilación no invasiva en la insuficiencia respiratoria aguda en el paciente pediátrico. Barcelona: Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona; 2013.
127. Velasco AE, Cambra Lasaosa FJ, Hernandez PL, Milla Garcia Del RN, Pons OM. Is nasopharyngeal tube effective as interface to provide bilevel non-invasive ventilation? *Respir Care* 2013. "En prensa".

128. Piastra M, De LD, Pietrini D, Pulitano S, D'Arrigo S, Mancino A, et al. Noninvasive pressure-support ventilation in immunocompromised children with ARDS: a feasibility study. *Intensive Care Med* 2009;35:1420-7.
129. 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; 55:1653-60.
130. Moerer O, Barwing J, Quintel M. Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA). A new mode of assisted mechanical ventilation. *Anaesthesist* 2008; 57:998-1005.
131. 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; 31:552-9.
132. Bonmarchand G, Girault C. Acute respiratory failure in patients with chronic respiratory insufficiency. *Rev Prat* 2001; 51:1094-100.
133. Glossop AJ, Shephard N, Bryden DC, Mills GH. Non-invasive ventilation for weaning, avoiding reintubation after extubation and in the postoperative period: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2012; 109:305-14.
134. Burns KE, Meade MO, Premji A, Adhikari NK. Noninvasive positive-pressure ventilation as a weaning strategy for intubated adults with respiratory failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12:CD004127.

135. Chiumello D, Chevillard G, Gregoretti C. Non-invasive ventilation in postoperative patients: a systematic review. *Intensive Care Med* 2011; 37:918-29.
136. Garcia-Delgado M, Navarrete I, Garcia-Palma MJ, Colmenero M. Postoperative respiratory failure after cardiac surgery: use of noninvasive ventilation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; 26:443-7.
137. Salam A, Tilluckdharry L, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Neurologic status, cough, secretions and extubation outcomes. *Intensive Care Med* 2004; 30:1334-9.
138. Lopez YM, Pilar FJ, Medina JA, Lopez-Herce J, Pons M, Balcells J, et al. Courses on mechanical ventilation in pediatrics: first experience in Spain. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42:1072-7.
139. Pons M, Gili T, Medina A. Metodología de la VNI en patología pediátrica aguda. En: Medina A, Pons M, Martín Torres F. *Ventilación no invasiva en pediatría*. 2ª ed. Madrid: Ergon 2009; 61-6.

9. ANEXOS

ANEXO I.

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

Fecha Nacimiento		Peso kg					
Fecha ingreso UCIP		PRISM III					
Fecha alta UCIP		Horas totales de VNI					
Enfermedad de base	NO	Sí:					
		<ol style="list-style-type: none"> 1. Inmunodeficiencia 2. Sepsis 3. Cardiopatía congénita 4. Enf. Neuromuscular 5. Displasia broncopulmonar 6. Enf. pulmonar restrictiva (escoliosis grave) 7. Parálisis cerebral infantil 8. Otros (especificar) 					
Causa de fracaso respiratorio:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Neumonía 2. Asma 3. Bronquiolitis 4. SDRA 5. Edema agudo de pulmón 6. Laringitis 7. Infección respiratoria (en patología crónica) 8. Otros (especificar) 						
	APNEAS		Sí No				
Indicación VNI	IRA sin VMC previa	IRA establecida (rescue NIV)	Causa uso VNI postextubación:				
	Postextubación	Extubación a VNI (elective NIV)		<ol style="list-style-type: none"> 1. Neurológico-neuromuscular 2. Respiratorio 3. Post-cirugía cardíaca 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:				
			<ol style="list-style-type: none"> 1. Hipoxemia 2. Hipercapnia 3. Apneas 4. Selección inadecuada interfase 5. Desincronía 6. Aparición de contraindicación de VNI <ul style="list-style-type: none"> • Inestabilidad hemodinámica • Imposibilidad mantener vía aérea permeable • Descenso nivel de conciencia 7. Otros (especificar) 				
Mortalidad	No		Sí. Relacionada con uso de VNI: sí / no				
DATOS		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 W-D modificado (asma y bronquiolitis)*							
CO ₂ transcutáneo*							
IPAP (cmH ₂ O)							
EPAP (cmH ₂ O)							
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.

ANEXO II.

Juan Mayordomo-Colunga
Martí Pons
Yolanda López
M. José Solana
Coslino Rey
Pablo Martínez-Cambler
Antonio Rodríguez-Núñez
Jesús López-Herce
Alberto Medina
Clara Abadeso
M. Ángeles García-Teresa
Mirreia Gálboli
Milagros García-López
María González-Sánchez
Paula Madurga-Revilla
Amelia González-Calvar
Elder Oñate

Predicting non-invasive ventilation failure in children from the SpO₂/FiO₂ (SF) ratio

Received: 20 October 2012
Accepted: 8 February 2013
Published online: 27 March 2013
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg and
ESICM 2013

Preliminary data from this current study
were reported at the 6th World Congress on
Pediatric Critical Care Medicine, March
13–17, 2011, Sydney, Australia.

J. Mayordomo-Colunga
Department of Paediatrics, Hospital San
Agustín Avilés, Asturias, Spain

J. Mayordomo-Colunga (✉) · C. Rey ·
A. Medina · M. González-Sánchez
Pediatric Intensive Care Unit, Department
of Pediatrics, Hospital Universitario Central
de Asturias, University of Oviedo,
Oviedo, Asturias, Spain
e-mail: jrcolunga@hotmail.com
Tel.: +34-98-5 108707

C. Rey
e-mail: c.rey@uniovi.es

A. Medina
e-mail: a.medina.villanueva@gmail.com

M. González-Sánchez
e-mail: m.martin_15@hotmail.com

M. Pons
Pediatric Intensive Care Unit, Hospital Sant
Joan de Déu, Esplugues de Llobregat,
Barcelona, Spain
e-mail: mpons@sjdhcn.org

Y. López
Pediatric Intensive Care Unit, Hospital de
Cruces, Barakaldo, Vizcaya, Spain
e-mail: ylopez@hcrucruceidtxea.net

M. José Solana · J. López-Herce
Pediatric Intensive Care Department,
Hospital General Universitario Gregorio
Marañón. Instituto de Investigación
Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, Spain

M. José Solana
e-mail: mj.solana@hotmail.com

J. López-Herce
e-mail: jplolvi@hotmail.com

P. Martínez-Cambler
Oficina de Investigación Biosanitaria de
Asturias, Oviedo, Spain
e-mail: pablomc@iicyt.es

A. Rodríguez-Núñez
Pediatric Emergency and Critical Care
Division, Department of Pediatrics, Hospital
Clínico Universitario de Santiago de
Compostela, Sergas, Santiago de
Compostela, Spain
e-mail: Nuno@sergas.es

C. Abadeso
Department of Pediatrics,
Hospital Fernando Fonseca, IC 19 2000
Arnandara, Lisbon, Portugal
e-mail: clara.abadeso@tel.pt

M. Ángeles García-Teresa
Pediatric Intensive Care Department,
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús,
Madrid, Spain
e-mail: alrcasado@terra.es

M. Gálboli
Pediatric Intensive Care Unit,
Department of Pediatrics, Hospital
Universitario de Salamanca,
Universidad de Salamanca,
Salamanca, Spain
e-mail: mgalboli@w3.uclmcastillayleon.es

M. Gálboli
Departamento de Obstetricia Ginecología y
Pediatría, Facultad de Medicina,
Universidad de Salamanca,
Salamanca, Spain

M. García-López
Pediatric Intensive Care Unit,
Hospital Sao Jose,
Porto, Portugal
e-mail: milagros@gmail.com

P. Madurga-Revilla
Pediatric Intensive Care Unit,
Hospital Infantil Miguel Servet,
Zaragoza, Spain
e-mail: p.madurga@hotmail.com

A. González-Calvar
Pediatric Intensive Care Unit,
Hospital Universitario San Espozos,
Palma de Mallorca, Spain
e-mail: amolagac@hotmail.com

E. Oñate
Pediatric Intensive Care Unit,
Hospital Donostia,
San Sebastián, Spain
e-mail: elder.onate@ergara.com/idtxea.net

Abstract Purpose: Our objective was to assess whether SpO_2/FiO_2 (SF) ratio could be a useful NIV outcome predictor in children with acute respiratory failure (ARF) and tried to develop a predictive model of NIV failure.

Methods: Prospective, observational, multi-center study. Episodes of ARF-fulfilling inclusion criteria from 15 January 2010 to 14 January 2011 were treated with NIV according to a pre-established protocol. Clinical variables were collected at baseline and at 1, 2, 6, 12 and 24 h. Failure criterion was the need for endotracheal intubation. Failures were considered as "early" if occurring

≤ 6 h after NIV initiation, "intermediate" if occurring between 6 and 24 h, and "late" if occurring after 24 h. Variables with a $p < 0.1$ in univariate analysis corrected by age were included in multivariate analysis. Models were calculated based on multivariate analysis.

Results: During the study period, 390 episodes were included. NIV success rate was 81.3%. Among ARF causes, failure occurred most frequently in ARDS episodes. The failure predictive model for the whole sample included SF ratio at 1 h, age and PRISM III-24 (area under the curve AUC of 0.755). For early NIV failures, SF ratio at 1 h was the only

variable within model (AUC 0.748). The analysis of intermediate NIV failures identified 3 variables independently linked to NIV outcome: PRISM III-24, RR decrease at 6 h, and SF ratio at 6 h (AUC 0.895). No model was identified for late NIV failure.

Conclusions: SF ratio is a reliable predictor of early NIV failure in children.

Keywords: Noninvasive positive-pressure ventilation · Acute respiratory failure · Clinical markers · Hypoxemia · Mechanical ventilation · Pediatrics

Introduction

Noninvasive ventilation (NIV) is nowadays a basic respiratory support tool in adult patients and it is increasingly being used in children. Clinical experience and some randomized controlled studies in pediatric patients have shown the beneficial effects of NIV in selected patients [1, 2]. Failure of NIV and the consequent "delayed" intubation could increase patient's morbidity and mortality, as suggested in adult studies [3]. Therefore, the availability of early predictors of NIV failure could be very helpful to physicians and have an impact in terms of patient safety. As a result, some studies have tried to identify predictors of pediatric NIV failure [4–9].

Several pediatric studies reported the association of hypoxemic acute respiratory failure (ARF), acute respiratory distress syndrome (ARDS) and high oxygen requirements with NIV failure [4–6, 8, 10, 11]. Similarly, adult studies showed that ARDS diagnosis and severe hypoxemia was linked to NIV failure [12–14]. Furthermore, PaO_2/FiO_2 (PF) ratio has been identified as an outcome predictor of NIV in hypoxemic adults [14].

Transcutaneous oxygen hemoglobin saturation (SpO_2/FiO_2) (SF) ratio is a non-invasive, easily and continuously available figure that has been shown to be a reliable marker for PF ratio [16–18]. According to this, a low SF ratio would correspond to a severe hypoxemic ARF. Furthermore, Spada et al. [19] found SF ratio to be useful for identifying NIV failure in adult patients.

Considering that PF ratio may predict NIV outcome and that SF ratio correlates well with PF ratio, our hypothesis was that such an objective, noninvasive and continuous variable could help predict NIV outcome. In addition, we also sought to develop a predictive model for NIV outcomes.

Methods

A multiple-center prospective observational study was conducted in ten Spanish and two Portuguese pediatric intensive care units (PICUs). Median time performing NIV in the participating PICUs was 6.5 years (interquartile range 3.5–11.5). Four PICUs had performed NIV in 90–150 episodes, three PICUs in 150–500 cases, and five PICUs in more than 500 episodes. The study period was between 15 January 2010 and 14 January 2011. This research project was approved by the Research Ethics Committee of the Hospital Universitario Central de Asturias, with a waiver of written consent.

Inclusion criteria

Children with ARF or acute-on-chronic respiratory failure without improvement despite medical treatment and

- severe dyspnea at rest (modified Wood's Clinical Asthma Score ≥ 5 in asthma or bronchiolitis) [20], or
- a respiratory rate (RR) above two standard deviations (SD) for child's age normal range [21], or
- venous $P_{CO_2} > 55$ mmHg or arterial $P_{CO_2} > 60$ mmHg, or
- PF ratio under 250 and above 100 (above 150 if ARDS was suspected).

Exclusion criteria

Uncorrected cyanotic congenital heart disease, palliative use of NIV (do-not-intubate patients), ARDS with a PF ratio ≤ 150 , unreliable SpO_2 readings (for example,

capillary refill time >3 s), contraindication to NIV, and previous invasive ventilation during the same PICU admission. Patients in whom heliox was used during NIV were also excluded.

We considered contraindications to NIV support any of the following: cardiorespiratory arrest, hemodynamic instability despite fluid load and vasoactive treatment (>10 $\mu\text{g/kg/min}$ of dopamine), severe arrhythmia, Glasgow coma scale score <10 , facial trauma or surgery, facial deformity (if helmet not available), vocal cords paralysis, undrained pneumothorax, need for endotracheal intubation to manage secretions or airway protection or active upper gastrointestinal tract bleeding.

Intubation criteria

NIV was withdrawn and patients were intubated when SpO_2 was below 85 % or venous P_{CO_2} above 65 mmHg or dyspnea worsened despite maximal NIV setting, or if any of the exclusion criteria appeared. Maximal NIV settings were considered as inspiratory positive airway pressure (IPAP) ≥ 25 cmH_2O , or continuous positive airway pressure (CPAP) or expiratory positive airway pressure (EPAP) ≥ 12 cmH_2O , with FiO_2 1.

NIV strategy

CPAP or bilevel NIV were delivered using a nasal mask, face mask, full-face mask, nasopharyngeal tube, nasal prongs or helmet device. Following the Respiratory Group of the Spanish Society of Pediatric Intensive Care guidelines [22], CPAP or EPAP initial ventilator setting was 5 cmH_2O . IPAP was started at 6–8 cmH_2O to achieve tolerance and patient-ventilator synchrony. It was suggested that FiO_2 should be as low as possible in order to maintain SpO_2 between 93 and 98 %. Sedation was administered, if required, at the discretion of the physician in charge according to each PICU sedation protocol.

Monitoring

All patients were continuously monitored by means of electrocardiography, pulse oximeter and RR. Masimo pulse oximeters (Masimo Corporation, Irvine, CA) were used in four PICUs, Philips (Philips Healthcare, Eindhoven, Netherlands) in four, Ohmeda (GE Healthcare, United Kingdom) in two, and different types of pulse oximeters in two PICUs. Blood gas analysis was only performed when considered necessary by the attending physician.

Data collection

Patients with multiple NIV episodes were considered individually, since each episode requiring NIV presents new variables potentially affecting outcome. For each episode, the following variables were collected: age, gender, weight, ARF cause, underlying disease, paediatric risk of mortality (PRISM) III score within the first 24 h of PICU admission (PRISM III-24) [23], NIV duration (hours), NIV outcome, and mortality. Clinical data collected were RR, heart rate (HR), SpO_2 and FiO_2 before NIV was started. Initial FiO_2 values were estimated based on the following equivalences: Nasal cannulae with oxygen flow rate of 1, 2, 3 and 4 lpm: FiO_2 24, 28, 32 and 36 %, respectively; aerosol mask with oxygen flow rate of 8 lpm: FiO_2 40 %; Venturi mask: FiO_2 from 24 to 50 %; nonrebreathing mask with reservoir bag: FiO_2 100 %. The same data as well as CPAP, EPAP and IPAP values were collected at 1, 2, 6, 12 and 24 h. RR, RR variation, HR, HR variation, and SpO_2 were registered when figures remained stable for at least 2 min.

Statistical analysis

The sample was described using either mean \pm SD or median (interquartile range). Relative and absolute frequencies were used in order to describe categorical variables. The Nelson–Aalen estimator was used to estimate the incidence curve for NIV success and failure along the study. We analysed the sample as a whole and then made three subgroups according to the duration of NIV before failure occurred: less than 6 h (“early” failure), 6–24 h (“intermediate” failure) and more than 24 h (“late” failure). SpO_2 values ≥ 98 % were not included in statistical analysis because SpO_2 – PaO_2 correlation is lost above this value [18]. Variables with $p < 0.1$ in univariate analysis (avoiding colinearity) were included in a forward stepwise fashion based on the likelihood ratio multivariate analysis. Venous P_{CO_2} was excluded due to the scarcity of these values. Age was included in multivariate analysis to control statistical confusion due to this variable. Receiver operator characteristic (ROC) curves were used to find cutoff values of the predictive models obtained. As usual, the area under ROC curve (AUC) was used as a measure of the predictive capacity. A value of $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

During the 12-month study, the total number of NIV episodes included was 390, in 369 patients. The main cause for ARF was acute bronchitis, which accounted for 42 % of the cases. Other frequent ARF causes were

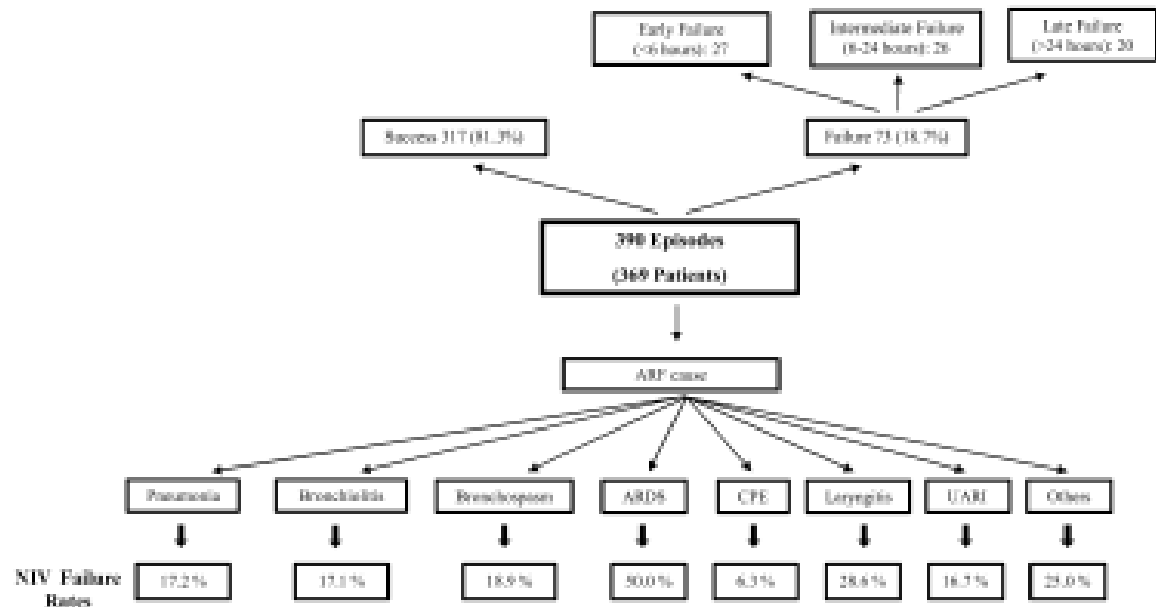


Fig. 1 Flowchart representing the outcome of the 390 NIV episodes and the different acute respiratory failure causes, with the corresponding NIV failure rates. ARF acute respiratory failure, NIV non-invasive ventilation, ARDS acute respiratory distress

syndrome, CPE cardiogenic pulmonary edema, UARI, upper airway respiratory infection (in chronic conditions). Note the high failure rate of ARDS episodes (statistically significant)

pneumonia and bronchospasm (Fig. 1). More than half of the episodes occurred in previously healthy children. The most frequent underlying conditions were cardiopathy and prematurity (Table 1 shows demographic data of the episodes included). Among children who were admitted to the PICU and received NIV more than once ($N = 15$), the median number of episodes was two (interquartile range 2–3). Only two of them did not have any underlying condition, while the remaining 13 had different diagnosis: cardiopathy (2), prematurity (2), cerebral palsy (2), neuromuscular disease (1), bronchopulmonary dysplasia (1), and “others” (5).

One hundred and twenty-four episodes (31.3%) were managed initially with CPAP. Twenty-eight of these 124 episodes (22.6%) were switched to two levels of pressure NIV because of increasing respiratory distress despite CPAP. The remainder (166 episodes) was treated from the start with two levels of pressure NIV. Sedatives were used in 49.2% of the cases; midazolam was the most frequent drug employed. None of the failed episodes were considered to be related to the use of sedatives.

The overall success rate was 81.3% (Fig. 1). A total of 15 deaths occurred (3.8%); none of them were considered to be related to NIV use, according to the opinion of the physicians in charge. Six of them occurred in the success group, due to progressing underlying conditions (not related to ARF). The other nine deaths were due to

progressing underlying diseases, therapeutic effort withdrawal (2), and pulmonary hemorrhage and multiorgan failure in one case each.

Similar intubation rates were observed for all ARF causes except for ARDS, which accounted for five out of ten cases requiring invasive ventilation ($p = 0.010$). Mean NIV duration in ARDS-diagnosed patients who were eventually intubated was 16 ± 7.5 h. One of the ARDS cases successfully treated with NIV eventually died (due to the underlying condition), whereas four out of five ARDS episodes that were intubated, eventually died.

Failure analysis

Table 2 shows the main demographic and baseline characteristics of success and failure groups. When considering the whole sample, the only variables independently linked to NIV failure were SF ratio at 1 h (10 units) (odds ratio, OR 0.942, confidence interval, CI 95% 0.880–1.008; $p = 0.086$), age (OR 0.970, CI 95% 0.951–0.990; $p = 0.003$), and PRISM III-24 score (OR 1.232, CI 95% 1.085–1.398; $p = 0.001$). The predictive model is shown in Table 3. Fig. 2 shows the Kaplan–Meier curve of the probability of avoiding intubation during the first 72 h using the cutoff value obtained with this predictive model. On the collected data, the behaviour of the

Table 1 Demographic and main baseline characteristics of the episodes; included data are expressed as median (interquartile range), or number (%)

	Whole sample (N = 390)	
Patients' characteristics		
Age (months)	6.6 (1.5–26.5)	
Males (%)	59	
Weight (kg)	7 (4.2–12)	
Intubations	73 (18.8 %)	
Deaths	15 (3.8 %)	
PRISM III score	3 (0–5)	
HR (beats/min)	160 (140–180)	
RR (breaths/min)	48 (36–60)	
PiO ₂ (%)	40 (28–74.5)	
SpO ₂	96 (93–99)	
Venous P _{CO₂} (mmHg)	55.9 (45–66)	
SF ratio*	261.1 (155.7–356.7)	
Venous pH	7.31 (7.25–7.37)	
Venous lactate (mmol/l)	1.7 (1.2–2.4)	
ARF cause—number (%)		
		Intubation rate (%)
Pneumonia	65 (16.6)	17.2
Bronchiolitis	164 (42.1)	17.1
Bronchospasm	53 (13.6)	18.9
ARDS	10 (2.5)	50 [†]
Cardiogenic pulmonary edema	16 (4.1)	6.3
Laryngitis	7 (1.8)	28.6
Upper airway respiratory infection	36 (9.3)	16.7
Others	39 (10)	25
Underlying disease—number (%)		
None	213 (54.7)	15.6
Cardiopathy	28 (7.1)	17.9
Prematurity	21 (5.4)	38.1
Cerebral palsy	19 (4.9)	5.3
NMD	18 (4.6)	11.8
Bronchopulmonary dysplasia	13 (3.3)	23.1
Immunodeficiency	13 (3.3)	30.8
Sepsis	3 (0.8)	66.7
Restrictive pulmonary disease	2 (0.5)	100
Others	60 (15.4)	22

PRISM III-24 was calculated within the first day of ICU admission

ARF acute respiratory failure, HR heart rate, RR respiratory rate, PRISM pediatric risk of mortality, ARDS acute respiratory distress syndrome, NMD neuromuscular disease

[†] P value <0.05 compared with the rest of ARF causes

* SpO₂ over 97 % were excluded to calculate SF ratio

children not included in multivariate analysis due to missing data did not show any statistically significant difference with the included ones (data not shown).

NIV failures occurred in the first 6 h in 27 cases, between 6 and 24 h in 26 episodes, and after 24 h in the remaining 20 cases (Fig. 1).

Episodes failing before 6 h

Multivariate analysis identified SF ratio at 1 h (OR 0.986, CI 95 % 0.974–0.997; $p = 0.018$) as the only variable

independently linked to early NIV failure. The optimal cutoff value suggested to detect early NIV failures was 198. The predictive model is shown in Table 3.

Episodes failing between 6 and 24 h

Multivariate analysis identified PRISM III-24 (OR 1.224, CI 95 % 1.110–1.349; $p < 0.001$), RR decrease at 6 h (OR 0.929, CI 95 % 0.892–0.968; $p < 0.001$), and SF ratio at 6 h (10 units) (OR 0.923, CI 95 % 0.857–0.994; $p = 0.035$), as independent predictors of NIV failure between 6 and 24 h. The predictive model is shown in Table 3.

Episodes failing after 24 h

We found significant differences in SF ratio at 24 h ($p = 0.029$) and PiO₂ at 24 h ($p = 0.032$). No variable was identified as independent predictor of late NIV failure.

Discussion

An important and controversial issue related to NIV in children is the early prediction and identification of NIV failure. Consequently, the availability of any easily obtained, noninvasive, and reliable clues or markers would be very helpful to physicians. To our knowledge, the present study is the largest one focusing on pediatric NIV and the first which assesses SF ratio as an early outcome marker. Considering the challenges of placing arterial catheters in small children, coupled with the stress for the child, which will likely increase respiratory effort and oxygen consumption, noninvasive measurements are more suitable for this population. Performance of blood gas analysis has been reported to be quite infrequent in previous studies [6]. Furthermore, we suggest three predictive models for NIV failure, showing acceptable AUC (Table 3). It should be noted the low positive predictive values, with very high negative predictive values in all three models. This is explained because the cutoff values have been chosen in an intent of not excluding any child at risk of failing the NIV trial. The low NIV failure rate also contributed to the low positive predictive values.

The major advantage of SF ratio is that it can be continuously monitored in a noninvasive manner. Spada et al. [19] reported that SF ratio during NIV could be useful to make clinical decisions in adult patients suffering from ARF with no underlying malignancy. Our data show that SF ratio might be useful to detect NIV failure throughout NIV delivery, especially in the first

Table 2 Demographic and baseline characteristics of the successful and failed episodes

Patients' characteristics	Success group (N = 317)	Failure group (N = 73)	P value
Age (months)	6.6 (1.6–30)	5.8 (1.4–14.7)	0.015
Males (%)	59.4	56.2	0.612
Weight (kg)	7 (4.4–13)	6 (3.5–10)	0.036
Deaths	6 (1.9 %)	9 (12.3 %)	<0.001
PRISM III-24 score	3 (0–4)	5.5 (1–9)	<0.001
HR (beats/min)	161 (140–180)	155 (143–172)	0.471
RR (breaths/min)	49 (37–62)	43 (30–55)	0.071
PiO ₂ (%)	40 (28–75)	50 (30–72)	0.304
SpO ₂	96 (93–99)	97 (93–99)	0.065
Venous P _{iO₂} (mmHg)	53.9 (44.4–64.2)	59.5 (49.2–74)	0.040
SF ratio	270 (153.7–372.8)	208.5 (162.3–329.1)	0.170
Venous pH	7.31 (7.25–7.37)	7.3 (7.25–7.34)	0.926
Venous lactate	1.7 (1.2–2.4)	1.4 (1.1–3.1)	0.756
NIV duration (hours)	60 (33–91)	13 (4–32.5)	<0.001

Data are expressed as median (interquartile range), or percentage. P values refer to the differences between NIV success and failure groups. PRISM III-24 was calculated within the first day of ICU admission.

Table 3 Predictive models of NIV outcomes. No predictive model could be calculated for episodes failing after 24 h upon NIV initiation

	AUC (CI 95 %)	Cutoff value (Sn – Sp)	PPV (CI 95 %)	NPV (CI 95 %)
Whole sample –0.059 × SF ratio at 1 h (10 units) – 0.030 × age (months) + 0.208 × PRISM III-24	0.755 (0.661–0.849)	–1.310 (86.2–57.8)	26.9 % (17.3–36.4)	95.9 % (89.8–98.9)
Episodes failing before 6 h SF ratio at 1 h	0.748 (0.588–0.908)	193 (77.8–70)	10.9 % (2.5–19.4)	98.5 % (94.6–99.8)
Episodes failing between 6 and 24 h 0.202 × PRISM III-24 – 0.074 × RR decrease at 6 h – 0.008 × SF ratio at 6 h (10 units)	0.895 (0.800–0.990)	–0.8 (87.5–83)	31.8 % (16.9–46.7)	98.5 % (94.9–99.8)

AUC area under the curve, CI confidence interval, Sn sensitivity (in %), Sp specificity (in %), PPV positive predictive value, NPV negative predictive value, PRISM pediatric risk of mortality

hours of noninvasive respiratory support, as suggested by SF ratio inclusion in all our three models for NIV outcome prediction (Table 3).

The optimal cutoff value suggested to detect early NIV failures was 193 (SF ratio at 1 h, Table 3). This would correspond to a PF ratio of 188 or 155 according to Khemani's equations [16, 18], which are similar to the values reported by Antonelli [13, 14]. Thus, if a hypoxemic patient is not able to achieve an SF ratio of around 190 or higher after 1 h of NIV, endotracheal intubation should be duly considered.

It should be noted that SF ratio has been demonstrated to be a reliable surrogate for PF ratio as long as SpO₂ is between 80 and 97 % [18]. When SpO₂ is over 97 %, the oxyhemoglobin dissociation curve flattens and the SF ratio reliability is lost, potentially leading to inadvertent hypoxymygenation. Therefore, we believe that a target SpO₂ between 92 and 97 % in NIV-treated patients should be established. Using SF ratio might help detect worsening hypoxemia early and patients receiving NIV who are prone to failing and also avoid potential oxygen toxicity.

We found a high intubation rate in ARDS (50 %), when compared to other ARF causes. However, ARDS diagnosis was not included in any predictive model of failure, which might be related to the low number of ARDS episodes included in our study (n = 10). ARDS had already been identified as a major risk factor for NIV failure in pediatric and adult patients [12, 13]. Consequently, hypoxemic patients who are at risk of developing ARDS should be monitored very closely. Invasive ventilation remains the gold standard therapy in ARDS; therefore, it should not be delayed when necessary as this could worsen the outcome and compromise patient safety. Lack of NIV effectiveness in ARDS may be related to the transient losses of EPAP (equivalent to positive end-expiratory pressure during invasive ventilation) due to the inevitable air leakage. This may produce lung derecruitment, which would impair gas exchange [24]. Of note, mean duration of NIV in ARDS episodes that required intubation was 16 h. This highlights the importance of monitoring these patients very closely, and not just in the first hours of admission. Furthermore, the high rate of

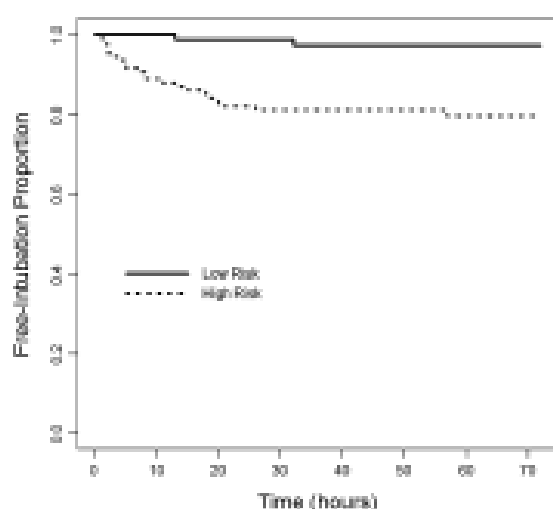


Fig. 2 Kaplan-Meier curve showing the probability of avoiding intubation during the first 72 h, based on the NIV failure predictive model calculated for the whole sample, which includes SF ratio at 1 h, age and PRISM III-24 (see Table 3). The solid line represents the NIV episodes considered of low risk of intubation (score ≤ -1.310 in this predictive model), while the dashed line represents the NIV episodes considered of high risk of intubation (score ≥ -1.310 in this predictive model)

deaths among ARDS episodes in our study (5/10), underlines the great severity of this type of patients.

An important variable included in two of the suggested predictive models was PRISM III-24 score (Table 3). Higher values in mortality prediction models were described as NIV failure predictors in several previous studies [4, 6, 13, 14]. It seems reasonable that the most severe patients are those at greater risk of NIV failure, and thus, this factor should be taken into account when treating a child with NIV. Nevertheless, it is important to note that we analyzed PRISM III-24, which includes the most abnormal values from the first 24 h of PICU stay [23], and that the score may worsen after intubation. This should be taken into account when using this predictive model. However, it should be highlighted that in our study, the highest PRISM III-24 values usually occurred before initiating invasive ventilation. It should also be noted that severity scores that include arterial gas analysis may lose some information as it may not be performed to all patients. Some authors suggest the use of noninvasive surrogates such as SF ratio, to improve the clinical and research utility of the severity scales that include PF ratio [25, 26].

Age was identified as another important factor in NIV outcome, included in the general predictive model (Table 3). This confirms the findings of previous studies, which reported a higher failure rate in younger patients [2, 9, 12], and is consistent with the frequent difficulties to

achieve patient-ventilator synchrony in infants and small children during two levels of pressure NIV. Leaks [27] and inability to cycle off the ventilator due to their lack of strength are the main practical issues. It has been suggested that triggering and cycling off could be improved if neural diaphragmatic activity sensors were employed during NIV [28–30]. Regarding our data, with a median age of 6.6 months (Table 1), a lot of these patients could potentially benefit from such an advance, but additional trials are needed to confirm or refute this speculation.

RR decrease at 6 h was also included in the predictive model of episodes failing between 6 and 24 h. This figure had already been related with NIV outcome in previous studies [4, 6, 8]. The increased work of breathing is relieved by NIV support in those cases with a good evolution, and thus, RR decrease represents this respiratory improvement. It should be underlined that, despite providing information about NIV progression at 6 h, which may seem to be “late”, almost two-thirds of the failures took place after 6 h from NIV initiation. This may help to highlight the need for continuous re-evaluation of patients on NIV, and not only during the very first hours.

Our study has several limitations. First, some SF ratio values could not be calculated due to high SpO_2 (over 97%). We compared these episodes of lost values with those included in the statistical analysis and found no statistically significant difference. Second, NIV skills may vary from one PICU to another and also among physicians. However, we consider this bias to be minimal because initial NIV management was based on a pre-established common protocol and the majority of the participating PICUs have passed the standardized practical course on invasive and non-invasive mechanical ventilation promoted and run by the Spanish Pediatric Respiratory Group [31, 32]. Furthermore, the predictive model is intended to be of help to physicians with different skills in NIV. Third, we could not analyse P_{CO_2} in the multivariate analysis due to the lack of values. However, despite having been described as an outcome predictor in some previous studies [4], its determination usually requires repeated punctures. Invasive techniques produce crying and patient-ventilator asynchrony, which may contribute to NIV failure, limiting its utility in NIV. Transcutaneous P_{CO_2} might be useful as a surrogate of $PaCO_2$. Fourth, different pulse oximeters were used, which may reduce the reproducibility of the results. However, previous studies analyzing the correlation of SF and PF ratios also used different types of pulse oximeters [18]. Fifth, some other factors may alter SpO_2 - PaO_2 correlation: P_{CO_2} , pH, temperature and 2,3-diphosphoglycerate. These were not taken into account to calculate SF ratio, but previous studies suggest that the clinical importance of these variations may be of minor significance [18]. Mean airways pressure may also have an effect on SpO_2 and PaO_2 correlation, but this was not measured for obvious reasons.

On the other hand, our study has several strengths. First, it is the biggest study focusing on clinical predictive factors of NIV failure in critically ill children. Second, it is a multicenter prospective study in Spanish and Portuguese PICUs, which allows the findings to be representative for both countries.

In summary, a non-invasive measurement like the SF ratio seems to be a very useful predictive marker of the short-term outcome in children receiving an NIV trial. The described predictive models of outcome for different

periods after NIV initiation could help physicians make clinical decisions whether to continue with NIV or switch to invasive ventilation. It would be of great interest if future research showed the utility of SF ratio as a NIV outcome predictor in the main different causes of ARF in children.

Acknowledgments Authors would like to thank all residents and PICU nurse and medical staff for their invaluable support. Also thanks to Paul Harris and Wee Tan for their style corrections.

References

- Thia LP, McKenzie SA, Blyth TP, Miranian CC, Kozłowska WI, Carr SB (2008) Randomised controlled trial of nasal continuous positive airways pressure (CPAP) in bronchiolitis. *Arch Dis Child* 93:45–47
- Yanez LJ, Yunge M, Emilfork M, Lapadula M, Alcántara A, Fernández C, Lucano J, Contreras M, Costo L, Arevalo C, Gayán A, Hernández F, Pedraza M, Pedersen M, Bejarano M, Morales M, Mallas F, Glaszirovic M, Cavada G (2008) A prospective, randomized, controlled trial of noninvasive ventilation in pediatric acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 9:484–489
- Carillo A, Gonzalez-Díaz G, Ferrer M, Martínez-Quintana ME, Lopez-Martínez A, Llamas N, Alarcón A, Torres A (2012) Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 38:458–466
- Escoffier S, Chevret L, Durand P, Hias V, Faumaux B, Deravet D (2006) Noninvasive positive pressure ventilation: five years of experience in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 7:329–334
- Bernet V, Hug ML, Frey B (2005) Predictive factors for the success of noninvasive mask ventilation in infants and children with acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 6:660–664
- Mayordomo-Olunga I, Medina A, Rey C, Díaz JJ, Concha A, Los Arcos M, Menéndez S (2009) Predictive factors of non invasive ventilation failure in critically ill children: a prospective epidemiological study. *Intensive Care Med* 35:527–536
- Ramos M, De LD, Marcano L, Sival E, Genovese O, Pirrini D, Conti G (2011) The number of failing organs predicts non-invasive ventilation failure in children with ALLARDS. *Intensive Care Med* 37:1510–1516
- James CS, Halleswell CP, James DP, Wade A, Mok QQ (2011) Predicting the success of non-invasive ventilation in preventing intubation and re-intubation in the paediatric intensive care unit. *Intensive Care Med* 37(12):1994–2001
- Joshi G, Tobias JD (2007) A five-year experience with the use of BiPAP in a pediatric intensive care unit population. *J Intensive Care Med* 22:38–43
- Dolma-Schwabe C, Stuhling F, Tachikind E, Wallat M, Mellies U (2011) Non-invasive ventilation on a pediatric intensive care unit: feasibility, efficacy, and predictors of success. *Pediatr Pulmonol* 46:1114–1120
- Ignacio Muñoz-Bonet J, Flor-Macías EM, Reinos J, Roselló-Millet PM, Cruz López M, López-Pérez JL, Castillo S (2010) Predictive factors for the outcome of noninvasive ventilation in pediatric acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 11:675–680
- Ferrer M, Esquinas A, León M, González G, Alarcón A, Torres A (2003) Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 168:1438–1444
- Antonelli M, Conti G, Moro ML, Esquinas A, Gonzalez-Díaz G, Confalonieri M, Pella P, Principi T, Gregorini C, Bellomo R, Pennati MA, Arcangeli A, Proietti R, Passatello M, Meduri GU (2001) Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multicenter study. *Intensive Care Med* 27:1718–1728
- Antonelli M, Conti G, Esquinas A, Morini L, Maggiore SM, Bello G, Rocco M, Mariglia R, Pennati MA, Gonzalez-Díaz G, Meduri GU (2007) A multicenter survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 35:18–25
- Rana S, Jemel H, Gray IC, Buck CP, Hubmayr RD, Gajic O (2006) Failure of non-invasive ventilation in patients with acute lung injury: observational cohort study. *Crit Care* 10:R79
- Khemani RG, Patel NR, Bart RD III, Newth CJ (2009) Comparison of the pulse oximetric saturation/fraction of inspired oxygen ratio and the PaO₂/fraction of inspired oxygen ratio in children. *Chest* 135:662–668
- Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Hayden DL, Schoenfeld DA, Ware LB (2007) Comparison of the SpO₂/FIO₂ ratio and the PaO₂/FIO₂ ratio in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest* 132:410–417
- Khemani RG, Thomas NJ, Venkatasubramanian V, Scimone JP, Benati T, Schneider JB, Ross PA, Willson DF, Hall MW, Newth CJ (2012) Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Network Investigators (PALISI) Comparison of SpO₂ to PaO₂ based markers of lung disease severity for children with acute lung injury. *Crit Care Med* 40:1309–1316
- Spada C, Gandini R, Patel SR, Nuccio P, Weinhouse GL, Lee PS (2011) Oxygen saturation/fraction of inspired oxygen ratio is a simple predictor of noninvasive positive pressure ventilation failure in critically ill patients. *J Crit Care* 26:510–516
- Marinon-Torres F, Rodriguez-Nunez A, Martinon-Sanchez JM (2006) Nasal continuous positive airway pressure with heliox in infants with acute bronchiolitis. *Respir Med* 100:1458–1462
- Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis (2005) International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 6:2–8

22. Pons OM, Cuenca-Lazcano FJ (2003) Mechanical ventilation in pediatrics (III). Weaning, complications and other types of ventilation. Noninvasive ventilation. *An Pediatr (Barc)* 59:165–172
23. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE (1996) PRISM III: an updated Pediatric Risk of Mortality score. *Crit Care Med* 24:743–752
24. Cosentini R, Brambilla AM, Alberti S, Biggiani A, Nava S, Maffei A, Martinotti R, Tania P, Monzani V, Pelosi P (2010) Helmet continuous positive airway pressure vs oxygen therapy to improve oxygenation in community-acquired pneumonia: a randomized, controlled trial. *Chest* 138:114–120
25. Leinette S, Dupré M, Dorkenoo A, Lampin ME, Leclerc F (2011) 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* 12:e184–e186
26. Pandharipande PP, Shintani AK, Hagerman HE, St Jacques PJ, Rice TW, Sanders NW, Ware LB, Bernard GR, Ely EW (2009) Derivation and validation of Spo_2/Fio_2 ratio to impute for Pao_2/Fio_2 ratio in the respiratory component of the Sequential Organ Failure Assessment score. *Crit Care Med* 37:1317–1321
27. Borel JC, Sabli A, Janssens JP, Coutreau M, Boukha L, Lévy F, Pépin JL (2009) Intentional leaks in industrial masks have a significant impact on efficacy of bilevel noninvasive ventilation: a bench test study. *Chest* 135:669–677
28. Moore Ó, Beck J, Brander L, Costa R, Quintal M, Shady AS, Brunet F, Sinderby C (2008) Subject-ventilator synchrony during nasal versus pneumatically triggered non-invasive helmet ventilation. *Intensive Care Med* 34:1615–1623
29. Lien JM, Dejadi JM, Jorran N, Gaillard-Le Roux B, Bétrémieux P, Rosé JC (2011) Respiratory support by neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) in severe RSV-related bronchiolitis: a case series report. *BMC Pediatr* 11:92
30. Clement EC, Thurman TL, Holt SI, Houdist MJ (2011) Neurally triggered breaths reduce trigger delay and improve ventilator response times in ventilated infants with bronchiolitis. *Intensive Care Med* 37:1826–1832
31. Lopez YM, Pilar FJ, Medina JA, López-Herce I, Pons M, Balcells J, Martín-Torres F, Modesto V, García JA (2007) Courses on mechanical ventilation in pediatrics: first experience in Spain. *Pediatr Pulmonol* 42:1072–1077
32. Medina A, Pons M, Martín-Torres F (2009) Non-invasive ventilation in pediatrics, 2nd edn. Ergon, Madrid

