

**ASOCIACIÓN ENTRE LA PRESIÓN DE CONDUCCIÓN Y
DESENLACES INADECUADOS EN NIÑOS CRÍTICOS CON
SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIO AGUDO
QUE REQUIEREN VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA:
ESTUDIO OBSERVACIONAL MULTICÉNTRICO**

UNIVERSIDAD DE LA SABANA

FACULTAD DE MEDICINA

Bogotá, mayo de 2020

Ana María Bejarano Quintero MD

Residente Cuidado Intensivo Pediátrico

Universidad de la Sabana

Asesor temático

Dr. Jaime Fernández-Sarmiento MD

Director Postgrado Cuidado Intensivo Universidad de la Sabana

Asesor metodológico

Dra. Lina Buitrago. PhD(c)

Departamento de Epidemiología – Universidad de la Sabana

UNIVERSIDAD DE LA SABANA

FACULTAD DE MEDICINA

Bogotá, mayo de 2020

Investigadores:

ANA MARÍA BEJARANO QUINTERO MD.

Médico Pediatra.

Estudiante de Especialización en Cuidado Intensivo Pediátrico

JOSE DANIEL TIBADUIZA BAYONA MD.

Intensivista Pediatra

JAIME FERNÁNDEZ, MD

Intensivista Pediatra

Coordinador de especialización Universidad de la Sabana

Coordinador UCI Pediátrica Fundación Cardioinfantil

LINA BUITRAGO PHD(c)

Epidemióloga – Profesora asociada Universidad de la Sabana

Instituciones participantes

Universidad de la Sabana

Fundación Cardioinfantil-IC

Hospital Santa Clara

Clínica Infantil Colsubsidio

Instituto Roosevelt

Hospital Pablo Tobón

Hospital Cardiovascular del niño de Cundinamarca

Hospital Universitario de Neiva

Clínica General del Norte

Hospital Militar Central

Hospital San José centro.

RESUMEN

Introducción

El síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA) en niños es una causa frecuente de falla respiratoria hipoxémica y de mortalidad. En adultos una presión de conducción (PC) mayor a 15 cm/H₂O se asocia al incremento del riesgo de peores desenlaces. En niños las características de la mecánica pulmonar cambian con la edad y no se conoce cual es el punto de corte que se asocia a resultados inadecuados.

Materiales y métodos

Estudio observacional analítico, tipo cohorte prospectiva entre febrero de 2017 a noviembre 2019. Se recolectaron pacientes mayores de 1 mes y menores de 18 años, que ingresaron a la UCIP con diagnóstico de SDRA y que requirieron soporte con ventilación mecánica invasiva. El objetivo primario fue establecer el nivel de presión de conducción asociado a desenlaces inadecuados como necesidad de ventilación de alta frecuencia y mortalidad al día 28. Los desenlaces secundarios fueron la presión meseta, oxigenación y nivel de PEEP con mortalidad al día 28.

Resultados

Se incluyeron en total 182 pacientes quienes cumplieron los criterios de inclusión, no tenían los criterios de exclusión y tenían los 4 formularios diligenciados de manera completa en los diferentes momentos. Esta investigación se realizó en 10 unidades de cuidado intensivo pediátrico en Colombia, siendo así que el 7% de los pacientes se encontraban en Medellín, 4,6% en Neiva, 2,4% en Barranquilla y 86% en Bogotá. Del total de pacientes incluidos el 62,4% eran de sexo masculino y 37,6% de sexo femenino. La mediana de edad fue de 3 años (RIQ 2-8 años). El 61.4% de los pacientes eran menores de un año y el 24.3% estaban entre 1 y 5 años. El SDRA fue de causa directa en el 61% de los casos. La etiología fue por choque séptico en el 39% de los pacientes y neumonía bacteriana en el 34,6%. Se evaluó la PC a las 24 h y a las 48 h como predictor de desenlace inadecuado buscando el mejor punto de corte con la curva ROC (AUC). Encontramos que el mejor punto de corte para predecir un desenlace inadecuado fue de 18 cm/H₂O a las 24 y 48h respectivamente (AUC 0.60 (IC95% 0.50-0.69) y 0.62 (IC95% 0.51-0.73). Este nivel se asoció a mayor riesgo de desenlace inadecuado entre las 24h y a las 48h (RR 1.56 IC95% 1.02-2.37; p=0.05) y entre las 24h y a las 48h (RR 2.13 IC95% 1.23-3.69; p=0.01). Se realizó un análisis multivariado incluyendo en el modelo factores de confusión que tuvieran plausibilidad biológica (lactato, volumen corriente, edad y escala de severidad con PIM2). Este modelo discrimina que por cada 1cm H₂O de aumento de la PC, aumenta el odds en

un 5% de tener un desenlace inadecuado independientemente del PIM2 para desenlace inadecuado a las 24 horas. Se observó que tener una presión meseta mayor 32 cm/H2O a las 24h se asoció a mayor mortalidad ($p=0.03$) pero esta asociación no se observó a las 48h ($p=0.07$) ni a las 72h ($p=0.30$).

Conclusión

En niños con SDRA moderado a severo un nivel de PC mayor a 18 cm/H2O a las 48 horas de iniciada la ventilación mecánica, se asocia a un aumento del riesgo de tener peores desenlaces. Este riesgo aumenta progresivamente entre mayor es el nivel de PC. Esta variable debería ser monitorizada cuando se realiza una estrategia de ventilación mecánica protectora en niños.

Palabras claves: injuria pulmonar, ventilación mecánica, presión meseta, niños, Ventilación protectora.

Tabla de Contenido

1. Introducción	9
2. Planteamiento del problema	12
3. Justificación	15
4. Pregunta de Investigación	17
5. Marco Teórico	18
6. Objetivos	26
7. Hipótesis	27
8. Metodología	28
9. Disposiciones Éticas	38
10. Resultados	39
11. Discusión	55
12. Conclusion	61
13. Bibliografía	62

1. Introducción

El Síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA) pediátrico, es una forma de edema pulmonar no cardiogénico (1), con diferentes grados de severidad que ocurre en respuesta a una lesión pulmonar o sistémica, con el posterior compromiso en el intercambio gaseoso (principalmente hipoxemia) y en la mecánica pulmonar (2).

Desde la primera descripción de Ashbaugh et al, en 1967 (3), los intensivistas pediatras han encontrado grandes diferencias para el diagnóstico y manejo del SDRA pediátrico (4) considerándose una patología que representa una mortalidad elevada en este grupo etario, representando un elevado costo para el sistema de salud de todo el mundo. Cerca del 30% de los niños con SDRA severo requieren soporte con ventilación mecánica (VM) para el manejo en su fase aguda, la cual busca ser “ventilación mecánica protectora” para evitar que el VM genera mayor daño pulmonar.

Con la descripción realizada de la ventilación protectora para el manejo del SDRA en los adultos (5), se han extrapolado conceptos para el manejo del SDRA en pediatría, que han representado una disminución de la mortalidad en los últimos años (6), a pesar de tener grandes limitaciones.

Durante la VM se miden diferentes variables que son útiles para establecer si la ventilación está cumpliendo parámetros de protección pulmonar. El consenso adulto y pediátrico recomienda no superar una Presión meseta (presión plateau) mayor a 32 cm/h₂O para pulmones enfermos. Esta presión se asocia directamente a lesión alveolar cuando supera esta cifra. No obstante, ha surgido un nuevo concepto que se aproxima de mejor manera al daño inducido por el ventilador mecánico. Esta nueva variable se denomina presión de conducción (PC) ($PC = \text{Presión meseta} - PEEP$). Estudios en adultos han demostrado que un valor por encima de 15 cm/h₂O se asocia a mayor riesgo de mortalidad y daño pulmonar inducido por la VM (RR 1.41; 95% IC, 1.31 a 1,51; $p < 0,0001$) (5).

El concepto de presión de conducción (Driving pressure por su referencia en inglés) esta basada en el principio de la ventilación con volumen corriente funcional más que con el volumen corriente que corresponda al peso ideal. En este sentido se busca una presión de distensión que corresponda a presión de apertura de alvéolos enfermos sin lesionar los sanos. Es una variable que expresa de manera directa la lesión inducida por el strain cíclico al ser directamente proporcional al volumen corriente e inversamente proporcional a la distensibilidad del sistema respiratorio. En otras palabras, a mayor presión de conducción menor distensibilidad del sistema y peores desenlaces a pesar

de sostener estrategias de ventilación protectora como volumen corriente bajo y presiones meseta menores a 32 cm/H₂O.

En este orden de ideas, no se conoce cual es el valor máximo de la Presión de Conductión que puede ser considerado en Pediatría que se asocie con mayor mortalidad y hasta ahora se ha utilizado los valores extrapolados de la población adulta. El SDRA pediátrico tiene diferencias fisiopatológicas, clínicas, etiológicas y desenlaces diferentes que hacen que debamos conocer cual es el valor recomendado para uso en niños que pueda asociarse a daño pulmonar y peores desenlaces clínicos.

2. Planteamiento del Problema

El SDRA es un problema frecuente en las UCIP y es una de las principales causas de falla respiratoria que requiere soporte con ventilación mecánica en niños. Es una entidad que se presenta con una incidencia de 3.9/100.000 niños menores de 15 años. Se describe una mortalidad que oscila entre el 20% y el 23.6% según la serie estudiada. En niños de 15 a 19 años se presenta más frecuentemente, con una incidencia de 16/100.000 casos año con una mortalidad similar (2,8). Los adultos tienen descrita una mortalidad global mucho mayor (38-42%) que puede ser explicada por algunos aspectos de índole fisiológico, comorbilidades e inmunofenotipo de presentación.

Para el sistema de salud representa un alto costo económico que puede llegar a ser de 3 o 4 veces más que la atención de un niño en UCIP que no tenga SDRA. Adicionalmente, las secuelas y necesidad de rehabilitación pulmonar posterior al evento pueden extenderse hasta por dos años, generando un consumo importante de recursos de salud (9,10).

En los casos moderados y severos, es necesario practicar intubación e inicio de ventilación mecánica invasiva (VMI). La estrategia sugerida desde hace varios años se ha denominado estrategia de “*ventilación mecánica protectora*”. Esta busca usar parámetros de VMI que no dañan el pulmón más de lo que ya

se encuentra lesionado. Esta estrategia incluye usar en el ventilador mecánico volúmenes corrientes de 4-8 ml/kg, fracción inspirada de oxígeno menor a 0.6, presión al final de la espiración (PEEP) acorde a severidad y frecuencia respiratoria según la edad. Recientemente, los adultos han incluido dentro de estas variables de protección pulmonar a la denominada Presión de Conducción (*Driving pressure* por sus siglas en inglés) que es un subrogado del strain dinámico y estático. Se relaciona directamente con el volumen corriente e inversamente con la distensibilidad. Se ha encontrado en esta población mayor de 18 años, que un valor mayor a 15 cm/H₂O se asocia a mayor mortalidad (7). En niños no se conoce cuál es el valor que se asocie a mayor mortalidad, máxime si tenemos en cuenta que en los diferentes grupos etarios en pediatría el tamaño del pulmón, la distensibilidad de este, la elastancia de la caja torácica entre otros variables, cambian de manera importante con respecto a los adultos.

La presión de conducción (PC) es una variable que mide directamente el ventilador mecánico producto de restar a la presión meseta (P_m) el valor que se está utilizando de presión al final de la espiración (PEEP). Este valor medido directamente por el ventilador no lo modifica el médico tratante, sino solamente al ser variado el PEEP según el trastorno de oxigenación que esté en curso. No existe evidencia en niños de cuál puede ser el punto de corte que se asocia a peores desenlaces como la necesidad de usar métodos avanzados y

controvertidos de ventilación mecánica (como la ventilación de alta frecuencia), con mayor mortalidad, estancia en ucip entre otros.

Dado que existe un vacío del conocimiento con respecto a este valor de PC que se asocia a peores desenlaces, queremos realizar este estudio multicéntrico buscando incluir unidades de cuidado intensivo pediátrico ubicadas en diferentes latitudes en Colombia. Esta información servirá en este estudio observacional como base para la realización posterior de ensayos clínicos u otras investigaciones que contribuyan a realizar ventilación mecánica protectora en niños que presentan SDRA.

3. Justificación

El SDRA pediátrico es una de las patologías más frecuentes que requieren soporte con ventilación mecánica en pediatría, siendo la 5ta causa más importante de soporte ventilatorio en niños. Según su severidad la mortalidad puede llegar a ser tan alta y estar entre un 20 y un 24% según el grupo PALICI del consenso de SDRA en niños.

La ventilación mecánica invasiva está recomendada en aquellos casos que ha fracasado la VM no invasiva que suelen ser aquellos casos con enfermedad moderada a severa. Cuando se inicia VM invasiva se busca sostener estrategias que se han denominado de “*protección pulmonar*” que incluyen: V_t de 4-8 cc/kg, PEEP óptimo establecido de manera gráfica o numérica, FiO_2 menor a 0.6 en las primeras 12 horas de manejo y presión meseta menor a 32 cm/h20 para niños con pulmones enfermos.

Recientemente ha surgido el concepto de “Driving Pressure” como un subrogado del daño alveolar asociado a el cierre y apertura cíclica de las unidades alveolares y que puede asociarse a mayor daño por strain dinámico y stress alveolar. Un estudio reciente en población adulta demostró que un valor mayor a 15 cm/H20 se asocia a peores desenlaces incluyendo mayor mortalidad (RR 1.41; 95% IC, 1.31 a 1,51; $p < 0,0001$). En pediatría no existen estudios que nos permitan establecer cuál es el punto de corte que se asocia

a peores desenlaces.

Al conocer la asociación y un valor de corte nos permitiría tener una herramienta adicional que permita ayudar a guiar la VM protectora en niños gravemente enfermos y que pueden tener alta mortalidad. Existe un vacío del conocimiento en este sentido. Los trabajos con SDRA pediátrico han extrapolado el valor de la PC en adultos y consideramos que, por las diferencias anatómicas del tamaño pulmonar en diferentes edades, el cambio progresivo en la distensibilidad pulmonar en niños en la medida que crecen y la variabilidad de la elastancia de la caja torácica, hacen que consideremos que en Pediatría puede llegar a obtenerse valores diferentes a los adultos como referencia del valor de presión de conducción.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, queremos realizar esta investigación para poder contar con más herramientas que en pediatría guíen una “VM protectora”. El establecer el valor de corte de la PC asociado a peores desenlaces, será útil para la realización posterior de ensayos clínicos que orienten la mejor estrategia de ventilación mecánica en niños con SDRA.

4. Pregunta De Investigación

¿Cuál es la asociación entre el valor de presión de conducción y la presencia de desenlaces inadecuados, incluyendo mortalidad, en niños que requieren ventilación mecánica invasiva por SDRA en 10 unidades de cuidado intensivo pediátrico en Colombia en el periodo comprendido entre febrero del 2017 y noviembre del 2019?

5. Marco teórico

SDRA pediátrico

El Síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA) pediátrico, es una forma de edema pulmonar no cardiogénico (1), con diferentes grados de severidad que ocurre en respuesta a una lesión pulmonar o sistémica, con el posterior compromiso en el intercambio gaseoso (principalmente hipoxemia) y en la mecánica pulmonar (2). Se considera la patología prototipo que produce una alteración en la distensibilidad pulmonar tanto en adultos como en niños (2).

Desde la primera descripción realizada por Ashbaugh et al, en 1967, donde describió un grupo de 12 pacientes, entre ellos un paciente de 11 años, que compartían una progresión común de falla respiratoria dada por hipoxemia refractaria asociada a infiltrados difusos en la radiografía de tórax (3), los intensivistas pediatras han encontrado grandes diferencias para el diagnóstico y manejo del SDRA pediátrico, siendo necesario luego de casi medio siglo, la realización del primer consenso específico para el SDRA pediátrico, dilucidando de una forma más objetiva el diagnóstico y las metas terapéuticas en esta población (4).

Epidemiología del SDRA

El SDRA puede desarrollarse en cualquier edad, pero su prevalencia aumenta

a través de los años, cambiando la incidencia y mortalidad entre adultos y niños, considerándose relativamente raro en la edad pediátrica. En Estados Unidos, Europa y Australia la prevalencia es de 2 a 12.8 casos por 100.000 niños año, muchos de ellos, son pacientes que desarrollan SDRA durante su estancia en la unidad de cuidado intensivo pediátrico (UCIP) (2). En un trabajo prospectivo se evaluó durante un año la incidencia de SDRA en pacientes pediátricos, encontrándose de 3.9/100.000 niños menores de 15 años por año, la neumonía y la sepsis fueron los principales desencadenantes en este grupo etario, la edad media fue de 2 años y la mortalidad fue significativamente más alta cuando la PaO₂/FiO₂ era más baja, así, cuando los pacientes con SDRA tenían una PaO₂/FiO₂ menor de 100 la mortalidad fue de 38,5%, si tenía PaO₂/FiO₂ entre 101 y 200 la mortalidad era de 20.7%, si la PaO₂/FiO₂ era de 201 a 300 la mortalidad alcanzaba el 11,8%, y si la PaO₂/FiO₂ era mayor de 300 la mortalidad era nula (8).

No existen datos sobre la epidemiología del SDRA pediátrico en América Latina ni en Colombia.

El principal factor de riesgo para desarrollar SDRA fue sepsis severa de origen pulmonar, seguido de sepsis severa de origen no pulmonar evidenciándose un peor desenlace en aquellos pacientes que presentaron broncoaspiración (11).

La mortalidad de los pacientes ha disminuido considerablemente durante el

transcurso de los años, siendo para los adultos en la década de los 80's del 55% al 65%, con una disminución tan importante que actualmente se considera que produce una mortalidad del 35% al 40% en los sistemas de salud mejor desarrollados (1). Estos cambios en la mortalidad probablemente se han presentado por los objetivos planteados en la ventilación protectora (12) y por el mejor soporte intensivo prestado a estos pacientes, ya que no existe ningún medicamento que haya demostrado disminución en la mortalidad (4). En pediatría se considera que la mortalidad puede ser incluso más baja que la presentada por los adultos, llegando en algunos estudios a ser del 26%, evidenciándose un aumento con el deterioro de la oxigenación pulmonar (13).

Es posible que muchos pacientes pediátricos sean subdiagnosticados ya que en muchas instituciones existe desconocimiento o poca aplicabilidad de los criterios pediátricos para SDRA (14).

Fisiopatología

El SDRA se caracteriza por un proceso inflamatorio alveolar, que se describe en 3 fases: La primera fase o fase exudativa se caracteriza por destrucción de la barrera alveolo capilar, permitiendo la salida de solutos y grandes moléculas hacia el espacio alveolar desarrollando edema pulmonar y neutrofilia alveolar, adicionalmente se ha descrito el daño capilar ocasionando alteración del tono del mismo y el desarrollo de trombos en los vasos pulmonares. La segunda

fase se caracteriza por la proliferación de células epiteliales tipo II, con la disminución del exudado alveolar, la normalización del tono vascular y la resolución de los microtrombos y por ende de la hipertensión pulmonar, mejorando la oxigenación y la distensibilidad pulmonar. La tercera fase o fase fibrótica se observa de forma inconsistente y se caracteriza por la alteración en la eliminación de las fibras de colágeno producidas durante la lesión aguda pulmonar, observándose un daño pulmonar difuso, en algunos casos la estructura y función pulmonar regresan a la normalidad (1,15)

Diagnóstico de SDRA pediátrico

En junio de 2015, se realizó la publicación del primer consenso para SDRA pediátrico, el cual especifica factores predisponentes, etiología y fisiopatología, desarrollando los criterios diagnósticos para SDRA pediátrico y arrojando 27 recomendaciones para su manejo.

Edad	Excluye paciente con enfermedad pulmonar relacionada con el periodo perinatal.			
Tiempo	Dentro de los primeros 7 días de conocida la lesión clínica			
Origen del Edema	Falla respiratoria que no es totalmente explicada por falla cardíaca o sobrecarga hídrica			
Imagen de Tórax	Hallazgos en imagen de tórax, de nuevos infiltrados consistentes con enfermedad pulmonar parenquimatosa aguda			
Oxigenación	Ventilación mecánica no invasiva	Ventilación mecánica invasiva		
	SDRA pediátrico	Leve	Moderado	Severo
	Máscara facial completa, ventilación bi-level o CPAP > 5 cm H ₂ O PF < 300 SF < 264	4 < IO < 8 5 < OSI < 7,5	8 < OI < 16 7,5 < OSI < 12,3	OI > 16 OSI > 12,3

Población especial	
Enfermedad cardíaca Cianótica	Criterios estándar con un deterioro agudo de la oxigenación no explicado por la enfermedad cardíaca de base
Enfermedad pulmonar Crónica	Criterios estándar con imagen de tórax que muestra nuevos infiltrados y deterioro agudo en la oxigenación basal.
Disfunción ventricular izquierda	Criterios estándar con cambios nuevos en la imagen de tórax y deterioro agudo en la oxigenación no explicados por disfunción ventricular izquierda

Tabla 1. Definición de SDRA pediátrico (4).

Se realizaron varias recomendaciones las cuales se centraron en el manejo óptimo del SDRA pediátrico, e incluyeron temas como modos de ventilación mecánica, entrega de volumen corriente, presión meseta ideal, PEEP, ventilación de alta frecuencia, tubos endotraqueales y objetivos en el intercambio de gas (4).

Tratamiento del SDRA pediátrico

Los objetivos del tratamiento del SDRA son el diagnóstico y el manejo de la causa subyacente, ofreciendo mientras tanto, terapias de soporte como la ventilación mecánica en busca de mejorar la oxigenación y a la vez procurar minimizar al máximo la lesión pulmonar asociada al ventilador (VALI) y las complicaciones extrapulmonares (4,12,16)

Uno de los principales y más significativos cambios realizados durante los últimos años es el manejo de los pacientes con SDRA con ventilación protectora, descrita inicialmente en pacientes adultos por Amatto et al, en 1998 (12). Posteriormente el consenso pediátrico recomendó los parámetros que deberían ser manejados en esta población, con el fin de disminuir la lesión pulmonar asociada a ventilación mecánica (4).

Las estrategias de ventilación protectora buscan reducir el estrés mecánico ejercido sobre el pulmón, lo que ha demostrado mejorar la sobrevida de los pacientes, utilizando la menor presión de la vía aérea al final de la inspiración, volúmenes corrientes bajos, y alta presión al final de la espiración (4,17–20).

El cálculo de los volúmenes corrientes en pediatría se realiza con el peso real (ideal en mayores de 15 años) del paciente multiplicado por el volumen corriente recomendado por el consenso de SDRA pediátrico (6 a 8 cc/kg) (4), teniendo en cuenta que en los pacientes con SDRA existe una disminución marcada de pulmón viable para realizar el intercambio gaseoso, lo que en últimas refleja una distensibilidad más baja. De acuerdo con lo anterior se hipotetiza que manejar el volumen corriente (V_t) de acuerdo con la distensibilidad (C_{rs}) del paciente, usando esa relación como un índice que refleja el tamaño “funcional” del pulmón, podría mejorar los resultados de los

pacientes con SDRA más que manejar el volumen corriente solamente (3,21,22). Esta relación, es la presión de conducción ($\Delta P = V_t / C_{rs}$).

Amato et al, en el 2015, publica un artículo donde se incluyen 9 ensayos clínicos, realizando un modelo matemático para evaluar esta hipótesis, encontrando que la variable que presentó mayor asociación con la sobrevida fue la disminución de la presión de conducción, ya sea reduciendo el volumen corriente o incrementando la PEEP (22). Considerando que una ventilación mecánica protectora implica reclutar tejido pulmonar, evitar el colapso y la sobredistensión alveolar (3).

Recientemente se publicó un artículo donde se evaluó la presión de conducción transpulmonar, (presión transpulmonar al final de la inspiración – presión transpulmonar al final de la espiración), en un grupo pequeño de adultos mediante un manómetro esofágico, con el fin de no tomar en cuenta la presión ejercida por la pared del tórax, los resultados sugieren que el manómetro esofágico es una buena herramienta para evaluar la mejoría de la distensibilidad pulmonar y de la presión de conducción, con la titulación de PEEP (21).

Es importante aclarar, que la PC es una medida automática del software del ventilador mecánico de manera continua y modificable por el médico tratante

sólo cuando se ajusta el valor de PEEP. Al ser una medición automática de los ventiladores de 2da y 3ra generación, permite tener un valor en tiempo real que ayuda a realizar la ventilación mecánica más “gentil” para el paciente según su estado patológico.

En conclusión, el SDRA pediátrico es una enfermedad con una prevalencia relativamente baja en la edad pediátrica pero que representa una causa importante para desarrollar un síndrome de disfunción orgánica múltiple aumentando la morbilidad y mortalidad en las unidades de cuidado intensivo, teniendo un grave impacto social y económico, por lo cual se requieren predictores de mortalidad tempranos y modificables durante el transcurso de la hospitalización, para tener un impacto favorable en el curso de la enfermedad y disminuyendo los costos que esto representa para el sistema de salud.

6. Objetivos

6.1 Objetivo General

Estimar la asociación entre la presión de conducción y desenlaces inadecuados en niños que requieren VM invasiva por SDRA en 10 hospitales pediátricos en Colombia.

6.2 Objetivos Específicos

1.Describir las características demográficas del SDRA en Colombia y en las diferentes regiones del país.

2.Describir las causas más frecuentes de SDRA de la población en estudio de acuerdo con su ubicación geográfica.

3.Evaluar la relación existente entre Presión meseta mayor a 32 y mortalidad en niños con SDRA a las 24, 48 y 72 horas.

4.Estimar el punto de corte de valor de presión de conducción que se asocia con peores desenlaces que se considerarán: necesidad de inicio de ventilación mecánica de alta frecuencia y mortalidad al día 28 de ingreso al estudio.

7. Hipótesis

□ **Hipótesis de trabajo**

Existe asociación entre la presión de conducción y desenlaces inadecuados en pacientes pediátricos con SDRA.

□ **Hipótesis Nula**

No existe asociación entre la presión de conducción y desenlaces inadecuados en pacientes pediátricos con SDRA.

8. Metodología

8.1 Diseño

Estudio observacional analítico, tipo cohorte prospectiva en donde se tomaron los pacientes de las instituciones que decidan participar previa autorización de cada comité de investigaciones. Se consideró realizar en el periodo de tiempo comprendido entre febrero de 2017 a febrero del 2019 porque en este periodo de tiempo se cuentan en la mayoría de las UCIs pediátricas del país con ventiladores cuyos softwares informan la presión de meseta para el cálculo de la PC y/o presión de conducción medida directamente. El seguimiento de los datos del paciente de manera prospectiva se tomará desde su ingreso a la UCIP hasta su egreso por recuperación o muerte.

8.2 Centros de recolección de información

Unidades de cuidado intensivo pediátrico de Colombia, invitadas a participar porque son instituciones de salud con UCIP de al menos 8 camas y todas pertenecen a centros hospitalarios con vinculación con universidades y docencia lo que ayuda a garantizar que se consigne en la historia clínica los datos necesarios para el estudio de manera más completa y detallada. Adicionalmente son UCIP polivalentes que atienden niños con patología diversa, están ubicadas en diferentes ciudades de Colombia y atienden todos

los regímenes de seguridad social (subsidiado, contributivo y seguros privados). De la misma manera, son instituciones que cuentan con ventiladores mecánicos de 2da o 3ra generación que garantizan la medición de la presión meseta y/o PC.

Ciudad	Institución
Bogotá	Fundación Cardioinfantil IC
	Hospital Santa Clara
	Clínica Infantil Colsubsidio
	Hospital de Roosevelt
	Hospital Militar
	Hospital San Jose
	Hospital Cardiovascular del Niño (Soacha)
Medellín	Hospital Pablo Tobon Uribe
Neiva	Hospital Universitario de Neiva
Barranquilla	Clinica General del Norte

8.3 Tamaño de la muestra

El tamaño muestral se calculó con el paquete pROC del programa estadístico

R, estimando que el riesgo de muerte es del 20%, como lo ha descrito la literatura y se planteó en detalle en el marco teórico, que se considera que la curva discrimina a partir de un área debajo de la ROC de 0.7, con un nivel de significancia de 0.05, una potencia del 90% y asumiendo un 10% de pérdidas se necesita un total de 166 pacientes.

* Muestreo

No se realizó muestreo probabilístico ni no probabilístico porque se trabajó con el censo, es decir, todos los pacientes que ingresaron durante el periodo del estudio que cumplieran todos los criterios de inclusión

8.4 Participantes

Criterios de selección

Pacientes que ingresen a las instituciones participantes en el estudio, que cumplan los criterios de SDRA pediátrico definidos y descritos en detalle en el marco teórico.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes entre 1 mes y 18 años • Pacientes que ingresen a la unidad de cuidado intensivo pediátrico con monitoreo continuo de signos vitales y variables respiratorias. • Pacientes con diagnóstico de SDRA moderado o severo. • Pacientes con ventilación mecánica controlada invasiva. • Pacientes con sedación profunda y/o relajación (escala confort menor 22) • Toma de gases arteriales al menos 2 en 24 horas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes que no requieran ventilación mecánica • Pacientes con muerte encefálica • Pacientes con esfuerzo respiratorio espontáneo • Pacientes con obesidad mórbida que pueda falsear la medición de la presión meseta o presión conducción • Niños en quienes se usó un VM que no tiene la capacidad de medir presión meseta y/o PC. • Niños con datos insuficientes en la historia clínica que permitan analizar los desenlaces primarios o secundarios y registrar adecuadamente en los diferentes momentos de evaluación.

8.5 Principales desenlaces y mediciones

El desenlace primario fue un desenlace inadecuado en niños con SDRA en VMI en UCIP. Se consideró un desenlace inadecuado en que el paciente falleció en los primeros 28 días tras el desarrollo de SDRA y/o necesitó inicio de ventilación de alta frecuencia (VAFO) entre las 24-48h o entre las 48-72 horas de inicio de VM dado evolución inadecuada o tórpida según criterio del médico tratante en cualquier momento de la estancia en UCIP.

Se consideraron desenlaces secundarios el valor de la presión meseta, PEEP y PaO₂/FiO₂

8.6 Procedimientos y recolección de la información

Se realizó la recolección de datos del periodo comprendido entre febrero de 2017 y noviembre de 2019. Se solicitó permiso a los comités de ética y de investigación de cada centro para consultar las historias clínicas con los datos de los niños en UCIP con diagnóstico de SDRA de cualquier etiología. Los datos fueron introducidos a una aplicación web en java diseñada exclusivamente para nuestro estudio con base en los datos que el líder de cada institución participante registró. Se diseñó un formulario con todas las variables del estudio para ser diligenciadas. Se le asignó un código único a cada paciente incluido en el estudio. Se seleccionó un médico encargado en la recolección de datos a quien se le entregó una clave de acceso secreta e

intransferible, con la cual pudo únicamente introducir nuevos datos, existía una clave maestra asignada al investigador principal para observar todos los datos que se cargaban a la aplicación, sin tener la posibilidad de modificarlos. El investigador de cada institución no conocía los datos de otras instituciones. Esta información será guardada por un periodo de 10 años en caso de ser necesario alguna consulta.

Se incluyeron todos los casos consecutivos con diagnóstico de SDRA que se diagnosticaron en la unidad de cuidado intensivo pediátrico y que cumplían con los criterios de inclusión y no tenían los criterios de exclusión; se les realizaron 4 mediciones, la primera medición se realizó durante las primeras 24 horas de establecido el diagnóstico de SDRA, posteriormente se realizaron mediciones de control a las 48 horas y 72 horas. Se evaluó al día 28 si existió mortalidad registrada en la historia clínica.

En otras palabras, el tiempo de seguimiento de cada paciente fue desde su ingreso al protocolo, hasta que egresó de la unidad de cuidado intensivo pediátrico por mejoría o muerte, con una evaluación adicional al día 28 del ingreso al protocolo para determinar el desenlace de mortalidad fuera de UCI.

El procedimiento de medición se realizará considerando que la presión de conducción es el resultado de la sustracción de la presión meseta – PEEP, y

estas dos últimas variables se registran de manera rutinaria en todas las historias clínicas médicas y/o de terapia al menos tres veces por turno en las unidades de cuidado intensivo pediátrico. Es importante aclarar, que el valor de la presión meseta y PEEP, son variables que informa de manera constante el ventilador mecánico, calculadas por el software de todos los ventiladores mecánicos y que por lo tanto son variables no manipulables por los investigadores.

□ **Instrumento**

<http://appsdes.co:8080/VariablesPCI/modules/Paciente>

8.7 Plan para el análisis estadístico

Se realizaron análisis descriptivos usando medidas de tendencia central (media, mediana) y dispersión (desviación estándar, rango intercuartílico) para las variables cuantitativas y frecuencias absolutas y relativas para las cualitativas. Se calculó la curva ROC utilizando las mediciones de la presión de conducción y teniendo como desenlace inadecuado la mortalidad a los 28 días o necesidad de VAFO. Con el objetivo de corregir el efecto de las variables de confusión, se ajustó un modelo lineal generalizado con respuesta Bernoulli y función de enlace canónica (logit), incluyendo como variables de confusión el volumen corriente, el lactato, la edad y escala de severidad PIM2, se calcularon los OR ajustados y sus correspondientes intervalos de confianza

al 95%, para determinar la capacidad predictiva del modelo se calculó el AUC para éste El punto de corte encontrado con la curva ROC (bajo el criterio “closest topleft”) para el valor de presión de conducción que encontremos tenga a las 24 y 48 horas , se comparó con el valor manejado actualmente por los adultos (15cmH2O). Esta fué medida en los tiempos del estudio (24, 48, 72 horas) y se calcularon riesgos relativos para determinar su asociación con desenlace inadecuado.

Se utilizó el programa estadístico R Core Team (2020) (39), y el nivel de significancia utilizado fue del 5%.

8.8 Control de sesgos

El estudio presentó los siguientes sesgos que se manejaron de la forma en que se describe a continuación:

□ **Sesgo de selección**

En este estudio se incluyeron todos los casos con diagnóstico de SDRA en cuidado intensivo pediátrico de las instituciones participantes, por lo que las conclusiones obtenidas no pueden ser extrapoladas a la población general, El seguimiento de los pacientes fue llevado a cabo por el equipo investigador una vez cumplía con los criterios de inclusión hasta el egreso de la unidad tratando de este modo de limitar la perdida de información.

□ **Sesgos de Información**

En este estudio se tendrán en cuenta para el análisis variable que son proporcionadas por los equipos de ventilación mecánica siendo necesario un estado de relajación muscular del paciente o sedación profunda donde no aparezca registrado a criterio del intensivista ninguna asistencia ventilatoria espontánea del paciente durante la medición. Es posible que existan diferencias entre los equipos de ventilación respecto a marca y programación teniendo en cuenta que se trata de un estudio multicéntrico, sin embargo, se seleccionaron para participar unidades de cuidados intensivos pediátricos que cuentan con ventiladores de última generación que tienen la técnica de medición de la presión meseta de manera estandarizada.

Para tratar de limitar el sesgo de información, se diseñará un software que permita el ingreso de datos solo por personas previamente identificadas y autorizadas por el investigador principal, estandarizando de este modo las variables a estudio y los momentos de medición de dichas variables.

Se ha diseñado una tabla de recolección de información que incluye todos los datos necesarios para análisis de la mecánica pulmonar del paciente y la condición sin a qua non para que sea incluido dentro del análisis de datos es que tengan todas las variables de recolección diligenciados. El diligenciamiento se realizará vía web en tiempo real y se realizará un corte

semanal de información que alimentará la base de datos. En aquellos pacientes cuya información no esté completa se retroalimentará al investigador para que se completen los datos.

La probabilidad de sesgo de medición del desenlace de mortalidad es baja dado que es objetivo y no puede ser manipulado por el investigador, a pesar del conocimiento del nivel de exposición.

□ **Confusión**

Se buscará controlar la confusión desde el diseño y desde el análisis. En primer lugar, se ha restringido dentro de los criterios de inclusión y de exclusión a pacientes con SDRA con obesidad mórbida que por su alteración en la elastancia de la caja de tórax puede alterar resultados de medición de presión de conducción. Y en análisis por medio de modelos multivariados.

9. Disposiciones Éticas

Se trata de una “**Investigación sin riesgo**” según la resolución 8430 de 1993 que rige las normas de investigación en humanos para Colombia porque se tomarán datos de manera retrospectiva y no se interactúa con el paciente. Adicionalmente este estudio se rige por los lineamientos internacionales de ética en investigación biomédica de la última convención de Helsinki (2000). De la misma manera, honraremos el principio de beneficencia y justicia, autonomía y no maleficencia, pues los niños incluidos en el estudio recibirán la atención normalmente ofrecida por el equipo de profesionales porque es una investigación retrospectiva donde no se afectará estos principios. Se dará la información pertinente de los resultados a aquellos participantes que lo soliciten o lo requieran y a sus padres.

10. Resultados

Esta investigación se realizó en 10 unidades de cuidado intensivo pediátrico en Colombia. En todas y cada una de ellas fué presentado por los investigadores principales y/o investigador responsable en cada centro en los respectivos Comités de ética y/o de Investigación y fué aprobada para su realización.

Las instituciones incluidas fueron las siguientes: Fundación cardiointantil, Hospital Santa Clara, Clínica Infantil Colsubsidio, Instituto Roosevelt, Hospital Pablo Tobón, Hospital Universitario de Neiva, Clínica General del Norte, Hospital Militar central, Hospital San José centro, Hospital Cardiovascular del niño. Figura 2.

Del total de instituciones incluidas 7 (70%) están ubicadas en la ciudad de Bogotá, en Medellín 1 (10%), Neiva 1 (10%), y Barranquilla 1 (10%) , siendo así que el 7% de los pacientes se encontraban en Medellín, 4,6% en Neiva, 2,4% en Barranquilla y 86% en Bogotá. (Figura 1)

Figura 1. Pacientes incluidos por ciudad.

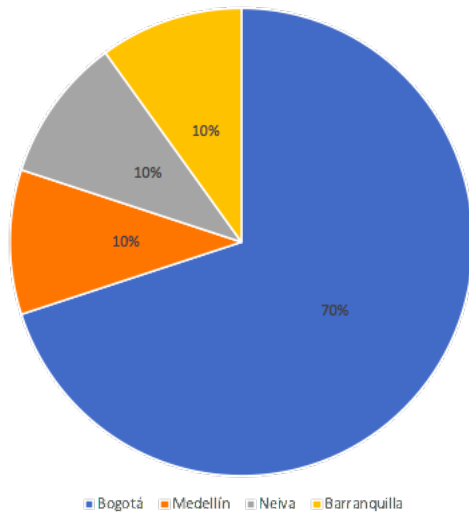
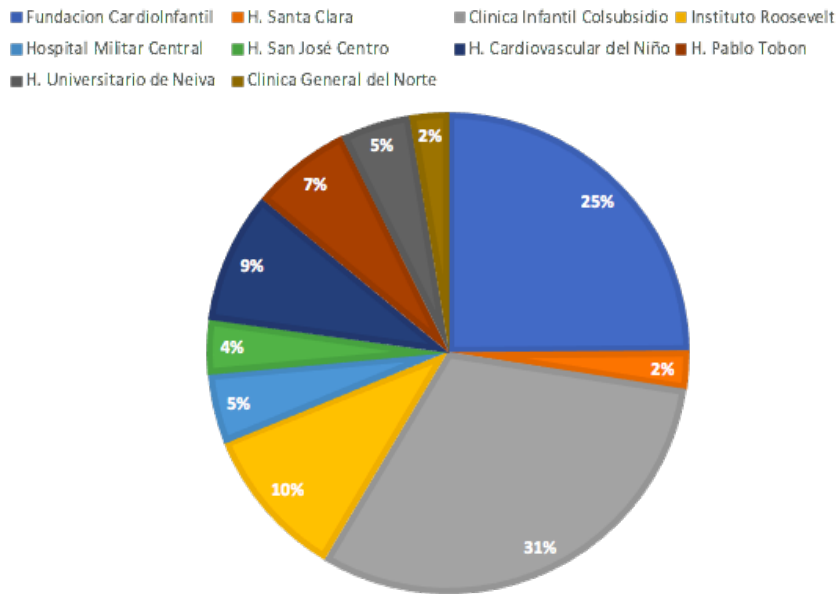


Figura 2. Pacientes Incluidos por Centro



Se incluyeron en total 182 pacientes quienes cumplieron los criterios de inclusión, no tenían los criterios de exclusión y tenían los 4 formularios diligenciados de manera completa de evaluación en los diferentes momentos. En total 195 pacientes completaron sólo el formulario 1 por lo que no se incluyeron en el análisis 13 pacientes.

Del total de pacientes incluidos 62,4% eran de sexo masculino y 37,6% de sexo femenino. La mediana de edad fue de 3 años con RIQ 2-8 años. La distribución por edades fue: < 1 año 61,4%, de 1-5 años 24,3% , de 5 - 10 años 7,6%, 10 - 15 años 3,5%, y > 15 años 5,5%.

El origen del SDRA global fue de 61% directo y 39% indirecto. Las principales causas asociadas fueron: Choque séptico, Sepsis, Neumonía bacteriana, Neumonía viral, Bronquiolitis y en menor proporción otras patologías como se observa en la figura 3.

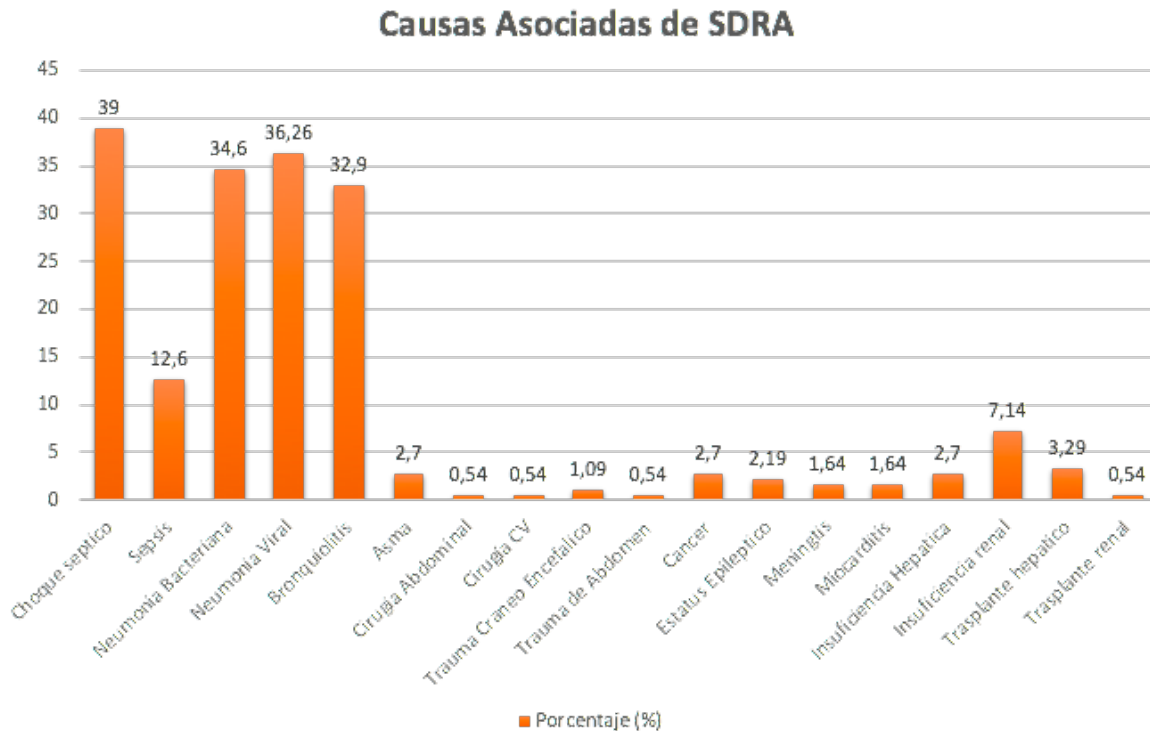


Figura 3. Causas asociadas de SDRA

Según la ubicación geográfica el origen del SDRA se encontró de la siguiente manera: En Bogotá las principales causas fueron choque séptico 30,7%, sepsis 12,6%, neumonía bacteriana 32,5%, neumonía viral 34,3%, Bronquiolitis 31,9%, Insuficiencia hepática 6,6%, Insuficiencia renal , trasplante hepático, cada uno con 3%, Cáncer, Miocarditis y Asma cada uno con 2,4%, en menor proporción, Meningitis, status epiléptico cada uno con 1,8%, y en menor proporción cirugía abdominal, cirugía cardiovascular, trauma abdominal, trauma de tórax cada uno con 0,6% (figura 4).

En Medellín fueron Choque séptico 76%, Neumonía bacteriana 23%, Neumonía viral 23%, Cáncer 23% y en menor proporción bronquiolitis, insuficiencia renal cada uno con 7,6%. En Neiva fueron choque séptico 77.7%, neumonía bacteriana 55.5%, neumonía viral 22.2%, bronquiolitis 22%, en menor proporción estatus epiléptico, insuficiencia renal, cáncer cada uno con 11,1%. En Barranquilla fueron choque séptico 80%, neumonía viral 80% y en menor proporción neumonía bacteriana y bronquiolitis con 20% cada uno (figura 4).

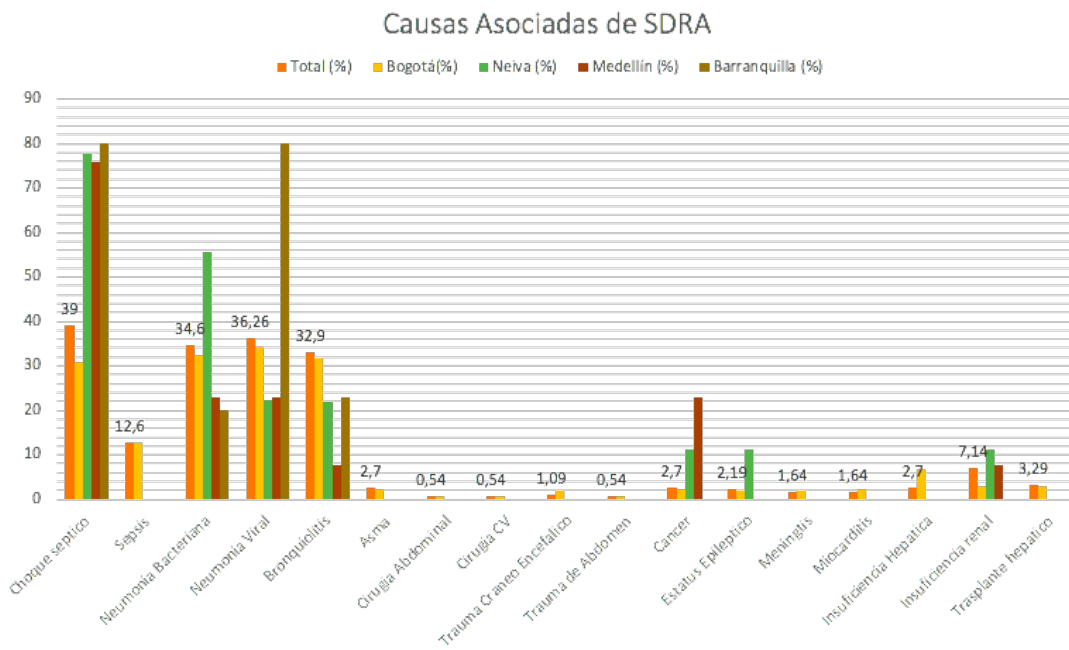


Figura 4. Distribución de causas por ciudad

La severidad fue similar entre los grupos evaluada por la escala PIM2 que tuvo un valor de mediana 15,2 (RIQ 1,3 - 87).

Tabla 1. Características Demográficas de la Población

CARÁCTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	N=182
EDAD,AÑOS	3 (RIQ 2 – 8)
SEXO FEMENINO (%)	69 (37,6%)
SEXO MASCULINO (%)	113(62,4%)
CAUSAS DE SDRA	
DIRECTO	111 (61%)
INDIRECTO	71 (39%)
ETIOLOGÍA	
CHOQUE SÉPTICO	70 (38%)
NEUMONÍA BACTERIANA	61 (34,6%)
NEUMONIA VIRAL	(36,2%)
SEVERIDAD	
ESCALA PIM 2	15,2 (RIQ 1,3 - 87).

Del total de pacientes estudiados, 75% (136) sobrevivieron al día 28 y 26% (23) no sobrevivieron, cuyas características se detallan en la tabla 2.

	Muerte		p
	No N= 136	Si N=23	
Fentanyl			0,535
No	23 (16,9%)	2 (8,7%)	
Si	113 (83,1%)	21 (91,3%)	
Ketamina			0,778
No	26 (19%)	5 (21,7%)	
Si	110 (80,9%)	18 (78,3%)	
Midazolam			0,652
No	87 (64%)	13 (56,5%)	
Si	49 (36%)	10 (43,5%)	
RX Infiltrados			0,024
1 Cuadrante	2 (1,47%)	1 (4,35%)	
2 Cuadrantes	23 (16,9%)	1 (4,35%)	
3 Cuadrantes	44 (32,4%)	3 (13%)	
4 Cuadrantes	67 (49,3%)	18 (78,3%)	
Choque Septico			0,131
No	96 (70,6%)	12 (52,2%)	
Si	40 (29,4%)	11 (47,8%)	
Sepsis			1,000
No	120 (88,2%)	21 (91,3%)	
Si	16 (11,8%)	2 (8,7 %)	
Neumonía Bacteriana			0,829
No	88 (64,7%)	16 (69,6%)	
Si	48 (35,3%)	7 (30,4%)	
Neumonía Viral			0,629

No	84 (61,8%)	16 (69,6%)	
Si	52 (38,2%)	7 (30,4%)	
Bronquiolitis			1,000
No	96 (70,6%)	16 (69,6%)	
Si	40 (29,4%)	7 (30,4%)	
Asma			0,468
No	133 (97,8%)	22 (95,7%)	
Si	3 (2,21%)	1 (4,35%)	
Cirugía Abdominal			1,000
No	135 (99,3%)	23(100%)	
Si	1 (0,74%)	0 (0,00%)	
Cirugía Cardiovascular			0,145
No	136 (100%)	22 (95,7%)	
Si	0 (0,00%)	1 (4,35%)	
Trauma Craneo Encefalico			1,000
No	134 (98,5%)	23(100%)	
Si	2 (1,47%)	0 (0,00%)	
Trauma Abdominal			0,145
No	136 (100%)	22 (95,7%)	
Si	0 (0,00%)	1 (4,35%)	
Trauma de Tórax			1,000
No	135 (99,3%)	23(100%)	
Si	1 (0,74%)	0 (0,00%)	
Cáncer			0,055
No	135 (99,3%)	21 (91,3%)	
Si	1 (0,74%)	2 (8,7 %)	

Estatus Epileptico			0,376
No	134 (98,5%)	22 (95,7%)	
Si	2 (1,47%)	1 (4,35%)	
Miocarditis			0,376
No	134 (98,5%)	22 (95,7%)	
Si	2 (1,47%)	1 (4,35%)	
Insuficiencia Hepática			0,269
No	135 (99,3%)	22 (95,7%)	
Si	1 (0,74%)	1 (4,35%)	
Insuficiencia Renal			0,006
No	131 (96,3%)	18 (78,3%)	
Si	5 (3,68%)	5 (21,7%)	
Trasplante Hepático			0,022
No	134 (98,5%)	20 (87%)	
Si	2 (1,47%)	3 (13%)	
Trasplante Renal			1,000
No	135 (99,3%)	23(100%)	
Si	1 (0,74%)	0 (0,00%)	
Antecedente Patología Cronica Pulmonar			0,882
No	101 (74,3%)	18 (78,3%)	
Si	35 (25,7%)	5 (21,7%)	

Tabla 2. Caracterización de la población en relación con desenlace mortalidad Si/No

Se encontró además que el 70% (137) de los pacientes se encontraban desde el ingreso al protocolo bajo bloqueo neuromuscular y el 30% (45) no lo estaban.

La mediana de días de ventilación mecánica en el grupo que sobrevivió fue de 12,5 (RIQ 0.0 - 29.0) y en el grupo que falleció fue de 21 (RIQ 14.5 - 29.0) ($p=0.15$).

Con respecto a los parámetros de VM de interés encontramos que el PEEP observado a las 24 horas en los dos grupos fue de 7 (RIQ 6.8 - 16), a las 48 horas fue de 7 (RIQ 5,2-22), y a las 72 horas fue de 6 (RIQ 4,7 - 11) (figura 8).

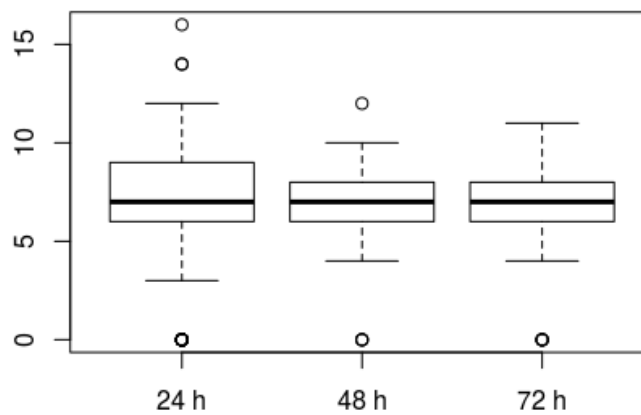


Figura 8. PEEP a 24, 48 y 72 horas de seguimiento.

Al evaluar la PaO₂/FiO₂ el 34% de los pacientes a las 24h estaba entre 100-150 y el 48% entre 51-99. Es decir, un 84% de los pacientes tenían una

PaO₂/FiO₂ menor a 150 y un 87% menor a 200 en este periodo de tiempo. A las 72 h la PaO₂/FiO₂ era menor a 150 en el 58% y menor a 200 en el 86%. Con respecto a los hallazgos de la presión de conducción encontramos que tenía una mediana de 16 a las 24 horas (RIQ 15-28), a las 48 horas de 15 (RIQ 15,2 - 33), y a las 72 horas de 15 (RIQ 14-37).. (figura 9)

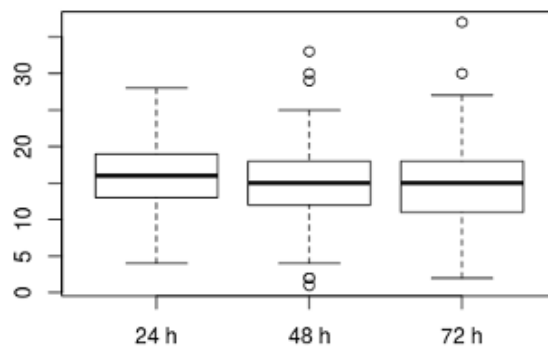


Figura 9. Presión de conducción a 24, 48 y 72 horas de seguimiento.

Cuando se evaluó la presión meseta a las 24h se encontró una mediana de 23 (RIQ 20 - 27) , a las 48 horas de 22 (RIQ 19-26) y a las 72 horas fue de 22 (RIQ 18-25). (figura 10)

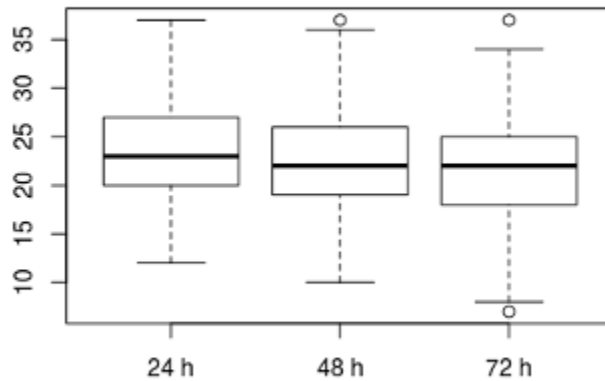


Figura 10. Presión meseta 24, 48 y 72 horas de seguimiento.

Cuando se evaluó la presión meseta en el grupo que sobrevivió y el grupo que falleció, se encontró que tener una presión meseta mayor 32 cm/H₂O a las 24h se asoció a mayor mortalidad ($p=0.03$). Sin embargo, una presión meseta mayor a 32 cm/H₂O no se asoció con mortalidad a las 48 horas ($p=0.07$) ni a las 72h ($p=0.30$).

EVALUACIÓN DE LA PRESIÓN DE CONDUCCIÓN FRENTE A LA PRESENCIA DE DESENLACES INADECUADOS.

Se evaluó la PC a las 24 h y a las 48 h como predictor de desenlace inadecuado buscando el mejor punto de corte con la curva ROC (AUC). Inicialmente se

realizó un análisis crudo y posteriormente un análisis multivariado (regresión logística binaria) incluyendo en el modelo factores de confusión que tuvieran plausibilidad biológica (lactato, volumen corriente, edad y escala de severidad con PIM2). De estas variables incluidas en el modelo final, la única que fue relacionada como factor de confusión fue la escala PIM2.

PC vs desenlaces inadecuados a las 24 HORAS

Encontramos que el grupo que tuvo un buen desenlace a las 24 horas (120 pacientes) tenía una mediana de PC de 15.0 cm/H20 (RIQ 12.0 -18.0) frente a la mediana del grupo con desenlace inadecuado que fue 15.5 (RIQ 14.0 -20.0) sin ser esta diferencia entre los grupos estadísticamente significativa ($p=0.070$). La PC de 15 cm/H20 no se asoció a las 24h con aumento del riesgo de presentar desenlaces inadecuados (RR 1.12 IC95% 0.73-1.71; $p=0.60$). Cuando exploramos otros puntos de corte, sin controlar factores de confusión, encontramos que el mejor punto de corte asociado a desenlaces inadecuados era de 18 cm/H20 en las primeras 24h El AUC de la curva ROC fue de 0.58 (IC95% 0.49 - 0.68) (Figura 11).

No obstante, este punto de corte sin controlar factores de confusión, encontramos que una PC > a 18 cm/H20 en las primeras 24h se asociaba a un mayor riesgo de tener un desenlace inadecuado (RR de 1.56; IC95% 1.02 - 2.37; $p=0.05$).

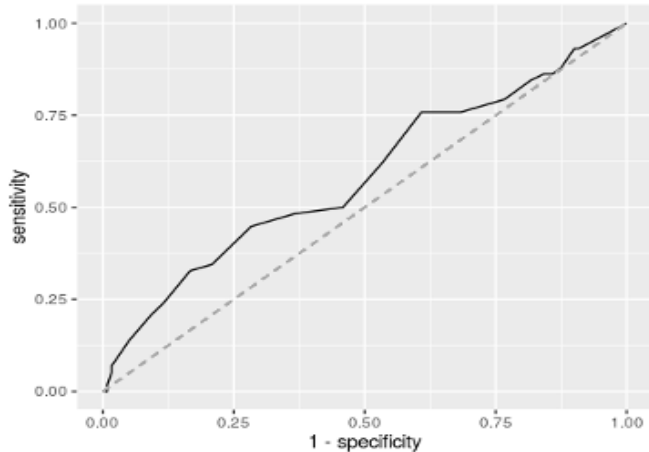


Figura 11 - Curva ROC para PC medida a 24 horas para AUC de desenlaces inadecuados de pacientes con SDRA.

En el modelo multivariado (regresión logística binaria) en el que se incluyeron los factores de confusión que tuvieron plausibilidad biológica (mencionados anteriormente) resultaron significativas la severidad de enfermedad medida por la escala PIM2 y la presión de conducción, arrojó como resultado un AUC de la curva ROC de 0.62 (IC95% 0.52-0.71). El OR relacionado con la presión de conducción corregido por el nivel de severidad fue de 1.06 (IC95% 0.99-1.15; $p=0.09$), es decir que se estima que, por cada unidad adicional de presión de conducción, el odds de un desenlace inadecuado aumenta un 6%. (Tabla 3).

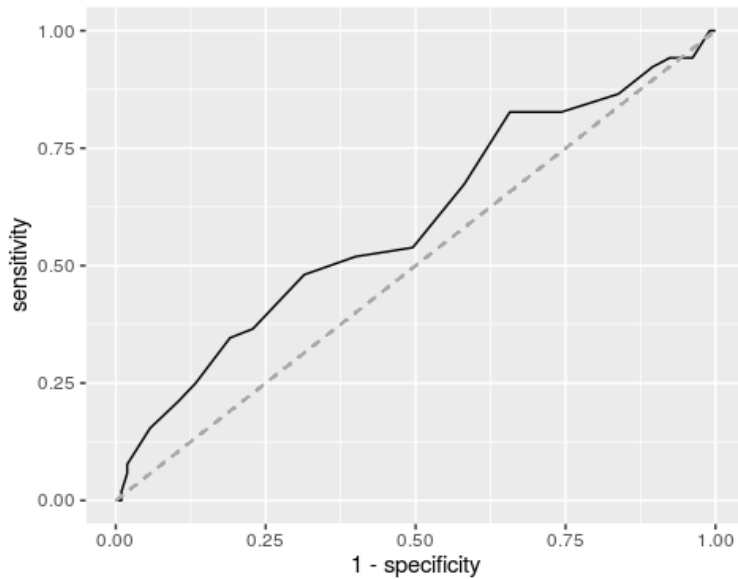


Figura 12. AUC del modelo multivariado ajustado a factores de confusión de PC y desenlaces inadecuados.

	OR	IC 95%	Error Estándar	Valor Z	Valor p
Intercepto	0,134	0,035 – 0,45	0.64583	-3.103	0.00192
Presión de Conducción	1.064	0,99 – 1,15	0.03734	1.674	0.09406
PIM2	1.021	1,002 – 1,435	0.01005	2.155	0.03118

Tabla 3 Resultados del modelo multivariado para desenlace inadecuado a las 48 horas

PC vs desenlaces inadecuados a las 48 HORAS

Encontramos que el grupo que tuvo un buen desenlace a las 48 horas (139 pacientes) tenía una media de PC de 15.4 cm/H2O (DS 4.59) frente a la media del grupo con desenlace inadecuado (40 pacientes) que fue 16.8 cm H2O (DS

5.1), siendo esta diferencia entre los grupos no estadísticamente significativa ($p=0.081$). Cuando se realizó el análisis crudo, sin considerar factores de confusión, encontramos que una PC mayor a 15 cmH₂O a las 48h se asoció con mayor riesgo de tener un desenlace inadecuado (RR 2.09 IC 95% 1.22-3.57; $p=0.01$) en nuestros pacientes. Este riesgo de malos desenlaces era similar tomando un punto de corte de 18 cm/H₂O (RR 2.13 IC 95% 1.23-3.69; $p=0.01$).

Sin embargo, cuando se realizó análisis multivariado incluyendo en el modelo los factores de confusión (mencionados previamente que tenían plausibilidad biológica), no resultaron significativos en el modelo. El AUC de la curva ROC fue de 0.68 (IC95% 0.52-0.71). Se obtuvo un OR para la presión de conducción de 1.12, es decir que, se estima que por cada unidad adicional en la PC, el odds de un desenlace inadecuado aumenta un 12%.

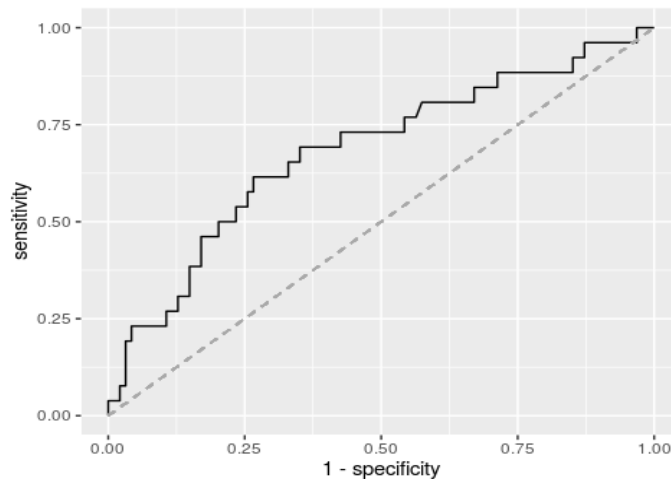


Figura 13. Curva ROC de PC a las 48h para predecir desenlace inadecuado.

11. Discusión

En nuestro conocimiento, esta es la primera investigación multicéntrica que evalúa el valor de la PC que se asocia a peores desenlaces en niños con falla respiratoria y SDRA moderado a severo que requieren soporte con ventilación mecánica invasiva (VMI). Encontramos que una PC igual o mayor a 18 cm/H20 en las primeras 24h y 48 horas se asocia a peores desenlaces y mortalidad en la población estudiada.

El SDRA en niños es una enfermedad heterogénea, en donde existe una importante alteración endotelial y epitelial habitualmente desencadenada por procesos inflamatorios pulmonares o sistémicos que requiere soporte con ventilación mecánica invasiva para los casos moderados o severos. Dentro de las estrategias de VMI, se ha buscado evitar el daño inducido por el ventilador a las unidades alveolares sanas o enfermas por excesivo stress alveolar o strain dinámico y estáticos inadecuados. La PC se considera un subrogado del strain dinámico al estar asociada de manera directamente proporcional al volumen corriente e inversamente proporcional a la distensibilidad pulmonar.

En este sentido, Amatto y cols, en un estudio multicéntrico en 3562 pacientes adultos con SDRA, encontró que una PC mayor a 15 cm/h20 se asocia a aumento de la mortalidad (RR 1.41 IC95% 1.31 -1.51 ;p<0.01) y fué de todas

las variables del ventilador mecánico la que mejor permitió estratificar el riesgo. Se observó que existe mayor mortalidad en la medida que este valor sea más alto, por lo que se ha considerado desde esta investigación que la PC es una herramienta importante que debe tenerse en cuenta cuando se realiza VMI protectora en pacientes con SDRA. Encontró que manipular esta variable, para que se encuentre siempre por debajo de este valor, se asocia a mejor supervivencia en pacientes adultos con SDRA.

Es importante resaltar que en niños en las primeras 24 y 48 horas difiere de los hallazgos de Amatto y cols. Esto podría tener varias explicaciones. En primer lugar el pulmón en niños puede llegar a tener un nivel más bajo de distensibilidad basal con respecto a los adultos (24) y en niños bajo sedación y relajación con falla respiratoria aguda de origen no cardiogénico se ha descrito que pueden tener una distensibilidad del sistema respiratorio y capacidad residual funcional más baja que en sujetos sanos (24,25,26) . Cuando se aplica PEEP puede incrementarse la distensibilidad del aparato respiratorio y llevar la capacidad residual funcional a un valor más cercano de lo normal. En este sentido, Chiumello y cols (27) encontraron en niños con SDRA un nivel significativamente más bajo de distensibilidad del sistema respiratorio y del pulmón comparado con sujetos sanos. Como la PC es inversamente proporcional a la distensibilidad del sistema respiratorio, se esperaría que al ser más baja está distensibilidad en niños con SDRA, se

tenga un nivel de PC más alto que se pueda asociar con peores desenlaces.

Estos cambios con la edad pueden ser explicados por el aumento en el número y tamaño de los alveólos hacia el final de la adolescencia, por lo que la distensibilidad pulmonar y de la caja torácica se puede incrementar con la edad (28 – 32). Adicionalmente en los primeros años de vida la configuración de la caja torácica es diferente con respecto a los adultos teniendo los arcos costales una inserción y disposición diferente dado la rápida osificación entre otros factores (28). Esto hace que la pared del tórax contribuya tan sólo a un 30-35% de la distensibilidad total del sistema respiratorio al ser cerca de 3 veces más elástica comparada con la distensibilidad del pulmón normal. Estas diferencias harían considerar que los valores que se analizan de la mecánica pulmonar en los adultos frente a los niños, deberían ser ajustados a la edad, la técnica aplicada (dinámica o estática), la profundidad de la sedación y en el caso de la PC ser analizada bajo bloqueo neuromuscular para que la presión meseta sea medida de manera confiable.

En este mismo sentido, estudios recientes han demostrado que no todos las estrategias y valores considerados de referencia en ventilación mecánica en adultos pueden extrapolarse a pediatría y viceversa. Herrmann y cols (33) en un modelo computarizado de pacientes adultos, niños y neonatos con SDRA en ventilación mecánica de alta frecuencia (VAFO), encontró que el uso de estrategias de volúmenes corrientes extremadamente bajos tenía diferentes

desenlaces según la edad del paciente que se incluía en el modelo. En este sentido existía una mayor amplificación de las ondas de flujo suministradas por el oscilador en modelo de pulmón adultos comparado con los niños y los neonatos. En este grupo era en el que se observa menor variabilidad de esta amplitud sin ocasionar daño. Se concluyó que entre más pequeño sea el pulmón existe menor heterogeneidad del daño pulmonar inducido por la VAFO y menor amplificación de las ondas en modelos computarizados de este tipo de ventilación. Estos hallazgos son concordantes con los ensayos clínicos realizados con VAFO en pacientes con SDRA (34 - 36) en los diferentes grupos etareos, en donde se ha encontrado adecuados desenlaces con su uso en la etapa neonatal pero mayor mortalidad cuando se han realizado en la población adulta.

Otro hallazgo importante en nuestra investigación es que encontramos que el valor de presión meseta mayor a 32 cm/h20 se asoció a peores desenlaces sólo en las primeras 24h pero no cuando la evaluamos luego de este tiempo. En este sentido, estas variables siempre se han considerado como categóricas y no como continuas que explicaría mejor la evolución del paciente, la resolución de la causa del SDRA y su progresiva mejoría. Recientemente, Chan y cols (37) realizó un estudio retrospectivo en donde se encontró que una presión meseta mayor a 30 cm/H20 sólo se asoció a peores desenlaces las primeras 24 horas. A las 48h un nivel mayor a 25 cm/H20 fue el asociado a

estos peores desenlaces, sugiriendo que el valor considerado como límite debería cambiar en los diferentes momentos de la enfermedad para que se asocie a menor lesión inducida por la ventilación mecánica. Se necesitan estudios que permitan aclarar este aspecto.

En el más reciente consenso de pSDRA realizado por el grupo PALICCI se recomendó que en niños debiera buscarse realizar VMI protectora buscando monitorizar continuamente la presión meseta, la presión inspiratoria pico y ajustar el volumen corriente a 5-8 ml/kg del peso ideal buscando evitar la injuria pulmonar inducida por la ventilación mecánica (VILI) (38). Sin embargo, no se conocía el valor de PC que se asocia a peores desenlaces en la población pediátrica. Nuestros hallazgos pueden contribuir a que la PC sea considerada como otra variable a monitorear durante la ventilación mecánica protectora, similar a como se realiza en la población adulta.

Consideramos que nuestra investigación tiene varias limitantes. En primer lugar la presión de conducción es un subrogado del strain y se calcula a partir de la diferencia entre la presión meseta y PEEP. En este sentido si la presión meseta no es medida en condiciones de sedación profunda y relajación puede dar valores falsamente elevados. Al ser un estudio observacional, no se hizo ninguna intervención y cada centro la midió según sus protocolos. Esta PC pudo tener alguna variabilidad si los niños incluidos no estaban con bloqueo

neuromuscular lo cual ocurrió en 30% de nuestros pacientes. Adicionalmente no se incluyeron pacientes con SDRA leve por lo que estos hallazgos no serían extrapolables para pacientes que reciben VMI con este grado de severidad de enfermedad. Otra limitante de nuestro estudio es que se valoró la PC en momentos específicos de la investigación y como se mencionó es una variable que puede cambiar en el tiempo y debería ser considerada con valores continuos más que categóricos, particularmente en los pacientes que requieren más de 72h de ventilación mecánica por SDRA porque nuestra investigación no incluyó la evaluación de la PC luego de este tiempo.

12. Conclusión

En niños con SDRA moderado a severo un nivel de PC mayor a 18 cm/H₂O evaluada a las 48 horas de iniciada la ventilación mecánica, se asocia a un aumento del riesgo de tener peores desenlaces. Este riesgo aumenta progresivamente entre mayor es el nivel de PC. Debería ser considerada una variable a monitorizar en las estrategias de ventilación mecánica protectora en niños.

13. Referencias

1. Sweeney R Mac, Mcauley DF, Hospital RV. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet*. 2016;6736(16).
2. Rotta AT. Progress and perspectives in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2015;27(3):266–73.
3. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967;2:319–23.
4. The Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Consensus Recommendations From the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference*. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(5).
5. Of E, Strategy APA, Mortality ON, The IN, Respiratory A, Syndrome D. Effect of a Protective-Ventilation Strategy on Mortality in the Acute Respiratory Distress Syndrome Effect of a Protective-Ventilation Strategy on Mortality in the Acute Respiratory Distress Syndrome. 2006;347–54.
6. Cheifetz IM. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *Respir Care*. 2011;56(10):1589–99.
7. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015;372(8):747–55.

8. López-Fernández Y, Azagra AM, de la Oliva P, Modesto V, Sánchez JI, Parrilla J, et al. Pediatric Acute Lung Injury Epidemiology and Natural History Study. *Crit Care Med*. 2012;40(12):1.
9. Gattinoni L, Haren F Van, Larsson A, Mcauley DF, Ranieri M. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *Jama* [Internet]. 2016;315(8):788–.

10. Cox CE, Carson SS, Govert J a, Chelluri L, Sanders GD. NIH Public Access. 2009;35(8):1918–27.
11. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Ph D, et al. Incidence and Outcomes of Acute Lung Injury. *new Engl J*. 2005;353:1685–93.
12. Amato MBP. Effect of a protective ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *new Engl J*. 1998;338:347–54.
13. López-Fernández Y. Pediatric Acute Lung Injury Epidemiology and Natural History Study: Incidence and outcome of the acute respiratory distress syndrome in children*. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;40(12).
14. Kneyber MCJ, Brouwers AGA, Caris JA, Chedamni S, Plötz FB. Acute respiratory distress syndrome: Is it underrecognized in the pediatric intensive care unit? *Intensive Care Med*. 2008;34(4):751–4.
15. Sapru A, Flori H, Quasney MW, Dahmer MK. Pathobiology of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2015;16(5):S6–22. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0013-0478-201506001-00002>
16. Kneyber MCJ, Jouvét PA, Rimensberger PC. How to manage ventilation in pediatric acute respiratory distress syndrome? *Intensive Care Med*. 2014;40(12):1924–6.
17. de Jager P, Burgerhof JGM, van Heerde M, Albers MJIJ, Markhorst DG, Kneyber MCJ. Tidal Volume and Mortality in Mechanically Ventilated Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Crit Care Med* [Internet]. 2014;2461–72. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25083979>

18. Matthay MA. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *new Engl J.* 2000;342(18).
19. Rimensberger PC, Cheifetz IM, Group CC. Ventilatory Support in Children With Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Proceedings From the Pediatric

20. Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med.* 2015;16(5 (suppl)):51–60.
21. Alonzo TA, Iii RDB, Newth CJL. Effect of tidal volume in children with acute hypoxemic respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2009;35:1428–37.
22. Baedorf Kassis E, Loring SH, Talmor D. Mortality and pulmonary mechanics in relation to respiratory system and transpulmonary driving pressures in ARDS. *Intensive Care Med.* 2016;42(8):1206–13.
23. Brochard L, Costa EL V, Schoenfeld DA, Ph D, Stewart TE, Briel M, et al. Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *new Engl J.* 2015;747–56.
24. Thabane L, Thomas T, Ye C, et al. Posing the research question: not so simple. *Can J Anesth* (2009) 56:71–79.
25. Numa AH, Hammer J, Newth CJ. Effect of prone and supine positions on functional residual capacity, oxygenation, and respiratory mechanics in ventilated infants and children. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(4 Pt 1):1185–9.
26. Sivan Y, Deakers TW, Newth CJ. Functional residual capacity in ventilated infants and children. *Pediatr Res.* 1990;28:451–4.
27. Sivan Y, Deakers TW, Newth CJ. Effect of positive end-expiratory pressure on respiratory compliance in children with acute respiratory failure. *Pediatr Pulmonol.* 1991;11:103–7.
28. Chiumello D, Chidni G, et al. Respiratory mechanics and lung stress/strain in children with acute respiratory distress syndrome. *Ann. Intensive*

- Care (2016) 6:11.
29. Papastamelos C, Panitch HB, England SE, Allen JL. Developmental changes in chest wall compliance in infancy and early childhood. *J Appl Physiol Bethesda Md.* 1985;1995(78):179–84.
 30. Zapletal A, Paul T, Samanek M. Pulmonary elasticity in children and adolescents. *J Appl Physiol.* 1976;40:953–61.
 31. Baran D, Yernault JC, Paiva M, Englert M. Static mechanical lung properties in healthy children. *Scand J Respir Dis.* 1976;57:139–47.
 32. Tepper RS, Williams T, Kisling J, Castile R. Static compliance of the respiratory system in healthy infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:91–4.
 33. Gerhardt T, Hehre D, Feller R, Reifenberg L, Bancalari E. Pulmonary mechanics in normal infants and young children during first 5 years of life. *Pediatr Pulmon* 1987;3:309–16.
 34. Herrman J, lilitwat W, et al. High - Frequency Oscillatory Ventilation and Ventilator- Induced Lung injury: Size Does Matter. *Crit Car Med* (2020) 48:1.
 35. Young D, Lamb SE, Shah S, et al; OSCAR Study Group: High frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368:806–813
 36. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, et al; OSCILLATE Trial

- Investigators; Canadian Critical Care Trials Group: High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368:795–805
37. Zannin E, Dellaca' RL, Dognini G, et al: Effect of frequency on pressure cost of ventilation and gas exchange in newborns receiving high-frequency oscillatory ventilation. *Pediatr Res* 2017; 82: 994–999
38. Chan M, Tseng J, et al. Prognostic Value of plateau pressure below 30 cmH₂O in septic subjects with acute respiratory failure. *Respiratory Care*. Jan 2015. 60:1
39. The Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Consensus Recommendations From the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015.
40. R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
41. URL
42. <https://www.R-project.org>.

