

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



Programa de Doctorado:

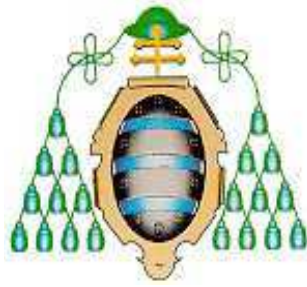
“Avances en Pediatría”

**PREDICCIÓN DEL ÍNDICE PaO_2/FiO_2 A
PARTIR DEL ÍNDICE SpO_2/FiO_2 EN NIÑOS**

TESIS DOCTORAL

Carlos Lobete Prieto

Oviedo, 2011



UNIVERSIDAD DE OVIEDO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Programa de Doctorado:
“Avances en Pediatría”

Título de la tesis:
“PREDICCIÓN DEL ÍNDICE $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ A PARTIR DEL
ÍNDICE $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ EN NIÑOS”

Autor:
Carlos Lobete Prieto

Directores:
Dr. Alberto Medina Villanueva
Dr. Corsino Rey Galán

Oviedo, 2011

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que han contribuido a la elaboración de la presente Tesis Doctoral con sus aportaciones tanto personales como profesionales.

Al Dr. Corsino Rey, por su inestimable ayuda y su inacabable esfuerzo que han sido vitales para la finalización de esta tesis. Por ser un ejemplo de perseverancia, entusiasmo y capacidad para el trabajo.

Al Dr. Alberto Medina, por facilitarme la entrada en este proyecto y animarme en su realización con una visión optimista e inteligente.

Al Dr. Vicente Modesto, por sus importantes aportaciones en el análisis estadístico.

A mis padres, José Luis y Camino, y a mi hermana, María, por su apoyo e interés en mi mejoría personal y profesional.

Al resto de mi familia y amigos.

A mis actuales y antiguos compañeros de trabajo.

ÍNDICE

Índice de abreviaturas.....	7
1. INTRODUCCIÓN.....	9
1.1 Fundamentos.....	9
1.2 Epidemiología de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo y Lesión Pulmonar Aguda.....	10
1.3 Diagnóstico de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo y Lesión Pulmonar Aguda.....	11
1.4 Tratamiento de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo y Lesión Pulmonar Aguda.....	12
1.5 Ventilación mecánica no invasiva en el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo.....	13
1.6 Utilidad de la saturación de oxígeno y del índice saturación de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno.....	16
1.7 Factores modificadores de la curva de disociación de la hemoglobina...23	
2. HIPÓTESIS.....	26
3. OBJETIVOS.....	27
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	28
4.1 Bloque 1.....	29
4.1.1 Análisis de la correlación entre el índice P/F y el índice S/F en la primera muestra.....	29

4.1.1.1 Estadística.....	29
4.1.2 Estudio de la correlación entre el índice P/F y el índice S/F en función de la edad.....	30
4.1.3 Obtención de una ecuación de predicción del índice P/F a partir del índice S/F y la edad.....	31
4.2 Bloque 2. Validación de las ecuaciones previas en una muestra diferente.....	31
4.2.1 Análisis de la correlación del índice P/F y el índice S/F en la segunda muestra.....	32
4.2.2 Validación de la ecuación de regresión lineal simple obtenida en la primera muestra.....	32
4.2.3 Validación de la ecuación de regresión lineal múltiple que incluye la edad obtenida en la primera muestra.....	33
4.3 Bloque 3. Análisis de la influencia de P_{tcCO_2} en la predicción del índice P/F a partir del índice S/F.....	33
4.3.1 Estadística.....	34
4.4 Bloque 4.....	35
4.4.1 Análisis de la fórmula de Khemani et al. en nuestra segunda muestra.....	35
4.4.2 Análisis de los valores corte del índice S/F de Thomas et al. en nuestra segunda muestra.....	35
5. RESULTADOS.....	36
5.1 Bloque 1.....	36
5.1.1 Ecuación que correlaciona el índice S/F con el índice P/F.....	36

5.1.1.1	<i>Estadística descriptiva</i>	36
5.1.1.2	<i>Ecuación de regresión lineal</i>	37
5.1.1.3	<i>Valores corte del índice S/F</i>	38
5.1.1.4	<i>Análisis de la capacidad diagnóstica</i>	39
5.1.1.5	<i>Análisis de Bland-Altman</i>	41
5.1.2	Estudio de la correlación entre el índice P/F y el índice S/F en función de la edad	42
5.1.2.1	<i>Subgrupo mayor de 6 meses</i>	42
5.1.2.1.1	<i>Estadística descriptiva</i>	42
5.1.2.1.2	<i>Ecuación de regresión lineal</i>	43
5.1.2.1.3	<i>Valores corte del índice S/F</i>	43
5.1.2.1.4	<i>Análisis de la capacidad diagnóstica</i>	43
5.1.2.1.5	<i>Análisis de Bland-Altman</i>	46
5.1.2.2	<i>Subgrupo menor de 6 meses</i>	47
5.1.2.2.1	<i>Estadística descriptiva</i>	47
5.1.2.2.2	<i>Ecuación de regresión lineal</i>	47
5.1.2.2.3	<i>Valores corte del índice S/F</i>	48
5.1.2.2.4	<i>Análisis de la capacidad diagnóstica</i>	48
5.1.2.2.5	<i>Análisis de Bland-Altman</i>	50
5.1.3	Obtención de una ecuación de predicción del índice P/F a partir del índice S/F y la edad	52
5.1.3.1	<i>Ecuación de regresión lineal múltiple</i>	52
5.1.3.2	<i>Análisis de la capacidad diagnóstica</i>	52
5.1.3.3	<i>Análisis de Bland-Altman</i>	56

5.2 Bloque 2. Validación de las ecuaciones previas en una muestra diferente.....	58
5.2.1 Análisis de la correlación del índice P/F y el índice S/F en la segunda muestra.....	58
5.2.1.1 <i>Estadística descriptiva.....</i>	58
5.2.1.2 <i>Ecuación de regresión simple.....</i>	58
5.2.1.3 <i>Valores corte del índice S/F.....</i>	59
5.2.1.4 <i>Análisis de la capacidad diagnóstica.....</i>	60
5.2.1.5 <i>Análisis de Bland-Altman.....</i>	62
5.2.2 Validación de la ecuación de regresión lineal simple obtenida en la primera muestra.....	63
5.2.2.1 <i>Análisis de la capacidad diagnóstica del índice P/F calculado.....</i>	63
5.2.2.2 <i>Análisis de la capacidad diagnóstica de los valores corte del índice S/F de la primera muestra.....</i>	65
5.2.2.3 <i>Análisis de Bland-Altman.....</i>	66
5.2.3 Validación de la ecuación de regresión lineal múltiple que incluye la edad obtenida en la primera muestra.....	67
5.2.3.1 <i>Análisis de la capacidad diagnóstica del índice P/F calculado.....</i>	67
5.2.3.2 <i>Análisis de Bland-Altman.....</i>	69
5.3 Bloque 3. Análisis de la influencia de P_{tcCO_2} en la predicción del índice P/F a partir del índice S/F.....	72
5.3.1. <i>Estadística descriptiva.....</i>	72
5.3.2 <i>Ecuación de regresión lineal múltiple.....</i>	73

5.3.3	Valores corte del índice S/F.....	74
5.3.4	Análisis de la capacidad diagnóstica.....	74
5.3.5	Análisis de Bland-Altman.....	76
5.4	Bloque 4.....	78
5.4.1	Análisis de la fórmula de Khemani et al. en nuestra segunda muestra.....	78
5.4.2	Análisis de los valores corte del índice S/F de Thomas et al. en nuestra segunda muestra.....	80
6.	DISCUSIÓN.....	82
6.1	Bloque 1.....	88
6.1.1	Análisis de la correlación entre el índice P/F y el índice S/F.....	88
6.1.2	Estudio de la correlación entre el índice P/F y el índice S/F en función de la edad.....	90
6.1.3	Obtención de una ecuación de predicción del índice P/F a partir del índice S/F y la edad.....	91
6.2	Bloque 2: Validación de las ecuaciones previas en una muestra diferente.....	92
6.2.1	Análisis de la correlación entre el índice P/F y el índice S/F en la segunda muestra.....	92
6.2.2	Validación en la segunda muestra de la ecuación de regresión lineal obtenida en la primera muestra.....	93
6.2.3	Validación en la segunda muestra de la ecuación de regresión lineal múltiple que incluye la edad obtenida en la primera muestra.....	94

6.3 Bloque 3: Análisis de la influencia de $PtcCO_2$ en la predicción del índice P/F a partir del índice S/F.....	95
6.4 Bloque 4.....	96
6.4.1 Análisis de la fórmula de Khemani et al. en nuestra segunda muestra.....	96
6.4.2 Análisis de los valores corte del índice S/F de Thomas et al. en nuestra segunda muestra.....	97
6.5 Utilidad práctica de la predicción del índice P/F a través del índice S/F.....	97
6.5.1 Propuesta de protocolo de manejo del índice S/F en la práctica clínica.....	98
6.6 Limitaciones y fortalezas.....	102
6.6.1 Limitaciones generales del estudio.....	102
6.6.2 Fortalezas del estudio.....	102
7. CONCLUSIONES.....	104
8.	
BIBLIOGRAFÍA.....	105

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

2,3-DPG: 2,3-difosfoglicerato.

AUC: Área bajo la curva (*area under the curve*)

DBP: displasia broncopulmonar.

FR: Frecuencia respiratoria.

FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno.

IC: Intervalo de confianza.

IRA: Insuficiencia respiratoria aguda

LPA: Lesión pulmonar aguda.

LSD: Lóbulo superior derecho.

MAP: Presión alveolar media.

PaCO₂: Presión arterial de dióxido de carbono.

PaO₂: Presión arterial de oxígeno.

PEEP: Presión positiva al final de la expiración.

PELOD: Puntuación pediátrica de disfunción multiorgánica (*Pediatric Logistic Organ Dysfunction*).

PIM: Índice pediátrico de mortalidad (*Paediatric Index of Mortality*).

PRISM: Riesgo de mortalidad pediátrico (*Pediatric Risk of Mortality*).

PtcCO₂: Presión transcutánea de dióxido de carbono.

ROC: Característica operativa del receptor (*Receiver Operating Characteristic*).

SOFA: Evaluación de Fallo Orgánico Secuencial (*Sequential Organ Failure Assessment*).

SpO₂: Saturación pulsioximétrica de la hemoglobina.

SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo.

UCIP: Unidad de cuidados intensivos pediátricos.

VNI: Ventilación no invasiva.

VMC: Ventilación mecánica convencional.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 FUNDAMENTOS

La oxigenación del niño enfermo se puede objetivar de dos maneras diferentes en la práctica clínica diaria. La primera es la determinación de la presión parcial de oxígeno (PaO_2) en una muestra de sangre arterial que constituye el método “gold estándar” en la valoración del estado de oxigenación. Sin embargo, en la práctica clínica el método más habitual, continuo y no cruento es la monitorización transcutánea de la saturación pulsioximétrica de la hemoglobina (SpO_2)(1-4).

El índice P/F es el resultado del cociente entre la PaO_2 y la fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) que el paciente esté recibiendo y se ha sido utilizado clásicamente para definir la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica ($P/F < 300$).

En 1994 en la Conferencia de Consenso Europea y Americana sobre síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) se definieron los criterios diagnósticos de lesión pulmonar aguda (LPA) y SDRA. El índice P/F fue utilizado en la definición del criterio diagnóstico de hipoxemia en estos síndromes(5).

Los criterios diagnósticos de la LPA son:

- 1- Instauración aguda
- 2- Infiltrados pulmonares difusos bilaterales en la radiografía de tórax.
- 3- Ausencia de hipertensión en aurícula izquierda.
- 4- Índice P/F menor o igual a 300.

Los criterios diagnósticos del SDRA son:

- 1- Instauración aguda
- 2- Infiltrados pulmonares difusos bilaterales en la radiografía de tórax.
- 3- Ausencia de hipertensión en aurícula izquierda.
- 4- Índice P/F menor o igual a 200.

1.2 EPIDEMIOLOGÍA DE SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO Y LESIÓN PULMONAR AGUDA

La incidencia de LPA y SDRA en población adulta se ha estimado en dos grandes estudios de cohortes.

En el primero, un estudio prospectivo en una cohortes de adultos (mayores de 15 años) sometidos a ventilación mecánica en Estados Unidos, la incidencia de LPA se estimó en 78,9 casos por cada 100.000 personas y año. La mortalidad fue de un 38,5%(6).

La incidencia de SDRA se estimó en otro gran estudio poblacional en adultos en 8,3 casos por cada 100.000 personas y año(7). En España un estudio en Granada definió una incidencia de 23 casos por cada 100.000 habitantes y año con una mortalidad del 66%(8).

Un metaanálisis basado en 89 estudios epidemiológicos sobre LPA y SDRA estimó que la mortalidad global en los pacientes adultos con SDRA o LPA era del 44,3%(9). La mortalidad por SDRA ha sido estimada en un 57,9% en un gran estudio multicéntrico a nivel europeo realizado en 78 unidades de cuidados intensivos de 10 países diferentes(10).

En niños la incidencia de LPA se estimó en un estudio multicéntrico realizado en Australia y Nueva Zelanda en 2,95 casos por cada 100.000 habitantes menores de 16 años con una mortalidad del 35%(11).

En la población pediátrica (1 mes a 18 años) la incidencia de SDRA se ha estimado entre 2,2 y 3,2 casos por cada 100.000 niños y año(12;13). En un estudio multicéntrico en unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) se ha estimado que entre un 5 y un 10% de los pacientes que requieren ventilación mecánica cumplen los criterios diagnósticos de SDRA(14). La mortalidad en población infantil debido a SDRA ha sido estimada de un 29 a un 50%(15).

La mortalidad ha disminuido desde los cambios en el manejo terapéutico de estos pacientes(9;16) (ver 1.4 Tratamiento de síndrome de distrés respiratorio agudo y lesión pulmonar aguda).

1.3 DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO Y LESIÓN PULMONAR AGUDA

El diagnóstico de SDRA y LPA está basado en la actualidad en los criterios definidos por la Conferencia de Consenso Europea y Americana sobre SDRA. Sin embargo la sensibilidad y especificidad de estos criterios para el diagnóstico de SDRA no parece ser la más óptima y menos en la edad pediátrica(17;18). Por ejemplo, Esteban et al. correlacionaron los hallazgos en la autopsia (lesión alveolar difusa) de pacientes fallecidos que retrospectivamente cumplían los criterios para SDRA. La sensibilidad fue de un 75% y la especificidad del 84%(19). En otro estudio similar, Ferguson et al. compararon los hallazgos de la autopsia con la definición de SDRA mediante los criterios de la Conferencia de Consenso. La sensibilidad para el diagnóstico de SDRA fue 83% y la especificidad tan solo un 51%(5;20).

Además, la necesidad de una muestra de sangre arterial para cumplir del criterio hipoxémico implica la realización de una prueba cruenta a un porcentaje importante de los niños en los que se establezca la sospecha de LPA o SDRA. Por el contrario, al ser necesario una gasometría arterial para la confirmación de estas patologías, es posible una disminución en su diagnóstico(20;21). El infradiagnóstico de estos síndromes, en especial del SDRA, puede provocar que estos niños no se beneficiasen de la mejoría en la morbilidad y mortalidad gracias a las estrategias de ventilación con protección pulmonar.

1.4 TRATAMIENTO DE SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO Y LESIÓN PULMONAR AGUDA

La ventilación mecánica con volúmenes corrientes menores (6ml/kg) y una presión meseta inferior a 30 centímetros de agua ha sido la única medida terapéutica capaz de disminuir la mortalidad y el número de días de ventilación mecánica en pacientes adultos con SDRA o LPA (22-25).

Otras medidas comúnmente utilizadas en estos pacientes no han demostrado claramente su utilidad en ensayos clínicos. La ventilación en pronó mejora la relación ventilación-perfusión, la mecánica pulmonar y, por consiguiente la oxigenación, pero no ha demostrado disminuir ni el número de días de ventilación mecánica ni la mortalidad(21;26).

Otra intervención terapéutica utilizada en el tratamiento del SDRA y LPA ha sido el surfactante intratraqueal. En un estudio clínico controlado y aleatorizado la instilación de surfactante intratraqueal (tipo calfactante) consiguió mejorar la oxigenación y disminuir la mortalidad en niños con LPA, pero no la duración de la ventilación mecánica o de la estancia hospitalaria en estos pacientes(27). Sin embargo, en un

análisis posterior de este estudio al analizar por subgrupos en relación a la inmunosupresión se observó que la disminución en la mortalidad desaparecía al controlar este factor(28). Por lo que está pendiente por definir qué tipo de pacientes podrían beneficiarse de este tratamiento. A su vez, el efecto beneficioso del surfactante en la oxigenación es mayor en los pacientes con SDRA secundario a enfermedad pulmonar o sistémica que en los pacientes con patología cardíaca(29). En adultos el uso de surfactante no ha demostrado resultar efectivo(30).

La ventilación de alta frecuencia oscilatoria es capaz de obtener una presión de distensión óptima mejorando el reclutamiento alveolar y la oxigenación en estos pacientes(31). En el momento actual no se ha demostrado que la ventilación de alta frecuencia oscilatoria sea superior a la ventilación mecánica convencional (VMC) con estrategia de protección pulmonar. Por lo que su utilización principal sería como terapia de rescate si la VMC optimizada no es efectiva(32;33).

1.5 VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA EN EL SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO

En los últimos años la ventilación mecánica no invasiva (VNI) está siendo utilizada con mayor frecuencia y eficacia en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria(34-39).

Sin embargo, algunos de los principales factores predictores de fracaso de la VNI son la insuficiencia respiratoria tipo I o hipoxémica (40;41), un índice P/F bajo (42-44) o el diagnóstico de SDRA(45).

Incluso se ha relacionado el uso de VNI en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica con un aumento en la mortalidad hospitalaria(42). Por ello, no se recomienda la utilización de VNI en los pacientes con SDRA grave (índice P/F menor de 150)(46).

Además, un índice P/F menor de 175 tras una hora de VNI en un paciente con diagnóstico de SDRA se considera un factor predictor de fracaso de la misma(43;47).

Así, ante el diagnóstico de SDRA con un índice P/F menor de 175 se debería valorar el paso a VMC.

En los últimos años se han realizado numerosos estudios en población pediátrica que han analizado los factores predictores de fracaso y éxito en el uso de VNI en la insuficiencia respiratoria. Los más importantes se describen en la tabla 1.

Así pues, la utilización de VNI en la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica y, en especial, en el SDRA tiene una controvertida utilidad. Y así viene recogido en los algoritmos de manejo de la VNI (figura 1)(48).

Por todo ello, en la práctica, sería importante contar con una herramienta diagnóstica no invasiva capaz de detectar fácil y precozmente dichas situaciones.

Autor	Año de publicación	Factor predictor de éxito	Factor predictor de fracaso
Bernet(47)	2005		FiO ₂ > 80% a la hora
Larrar(49)	2006		PRISM elevado Menor reducción de PaCO ₂ a las 2h
Campion(50)	2006		Apneas PCO ₂ elevada pre-VNI PRISM elevado
Essouri(45)	2006		SDRA PELOD elevado
Joshi(51)	2007		Enfermedad pulmonar parenquimatosa Edad menor de 6 años FiO ₂ > 60% en primeras 24h PaCO ₂ ≥ 55 mmHg en primeras 24h
Mayordomo(40)	2009		IRA tipo 1 PRISM elevado Menor descenso de FR a la hora y a las 6h.
Mayordomo(52)	2009	Disminución de la FR en la primera hora Ausencia de un cuadro clínico predisponente	
Muñoz-Bonet(53)	2010		Presión media vía aérea >11,5 cmH ₂ O FiO ₂ > 0,6
Lum(54)	2011		PRISM2 elevado Sepsis FR anormal Elevados requerimientos de FiO ₂

Tabla 1. Estudios en población pediátrica sobre factores predictivos de éxito o fracaso de la VNI publicados hasta la fecha. FR: Frecuencia respiratoria; IRA: Insuficiencia respiratoria aguda; PELOD: Puntuación pediátrica de disfunción multiorgánica (Pediatric Logistic Organ Dysfunction); PRISM: Riesgo de mortalidad pediátrico (Pediatric Risk of Mortality).

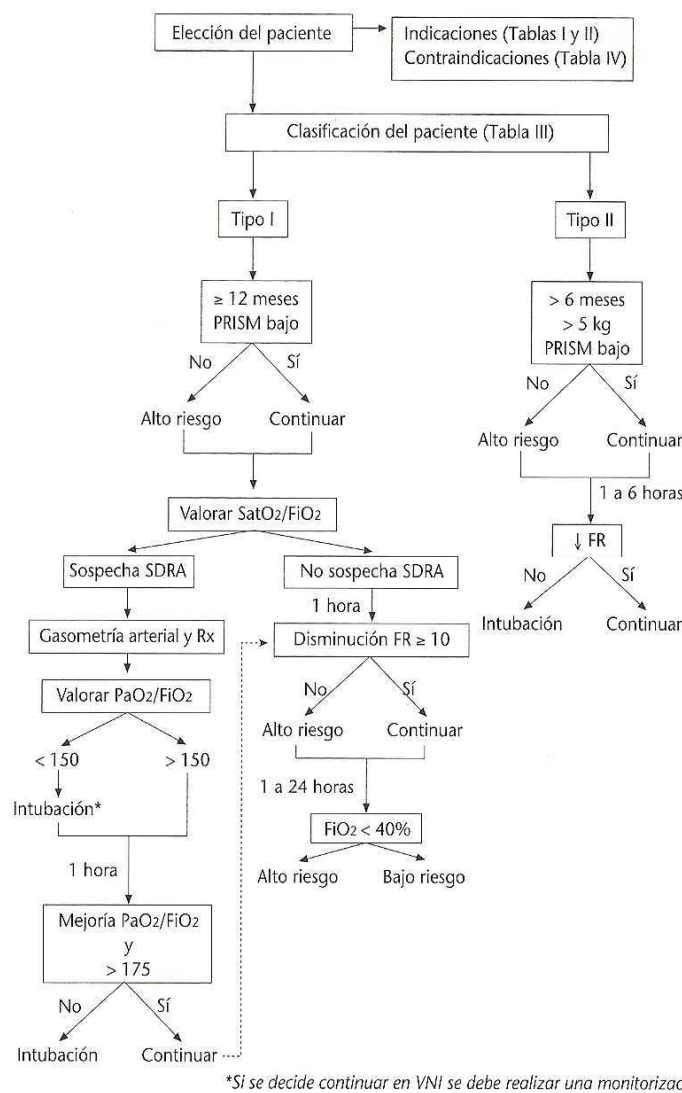


Figura 1. Algoritmo de análisis de fracaso de la VNI en la insuficiencia respiratoria aguda tipos I y II. FR: frecuencia respiratoria; Rx: radiografía tórax. Tomada de la referencia 48.

1.6 UTILIDAD DE LA SATURACIÓN DE OXÍGENO Y DEL ÍNDICE SATURACIÓN DE OXÍGENO / FRACCIÓN INSPIRADA DE OXÍGENO

En el momento actual existe una tendencia a disminuir las técnicas invasivas en el manejo del niño críticamente enfermo: aumentando la utilización de la ventilación

mecánica no invasiva, disminuyendo el volumen y el número de extracciones sanguíneas(55;56) y disminuyendo la canalización de vías centrales. Esta disminución en la agresividad diagnóstica y terapéutica no debe tener como consecuencia un peor pronóstico y debe basarse en la evidencia científica actual(55;56).

En este contexto, la SpO₂ constituye un método continuo y no invasivo para la valoración de la oxigenación en el niño enfermo(1;2;2).

La relación entre SpO₂ y PaO₂ fue estudiada matemáticamente por Sevringhaus. Halló una fórmula que permitía calcular la PaO₂ virtual para una SpO₂ en condiciones de disociación de la hemoglobina dentro de la normalidad(57). Kelman describió una fórmula que permitía calcular la PaO₂ a partir de la PaO₂ virtual si ocurrían variaciones en la curva de disociación de la hemoglobina como modificaciones en la temperatura, pH o PaCO₂(58). Estas fórmulas han sido utilizadas en un estudio sobre la incidencia de LPA en la Urgencias Pediátricas para calcular el índice P/F al no contar con la PaO₂ real por la escasa realización de gasometrías arteriales en estos departamentos(59).

En los últimos años los estudios se han centrado en analizar la correlación entre los índices P/F y S/F. El índice S/F es el resultado del cociente entre la SpO₂ y la FiO₂ y ha mostrado una buena correlación con el índice P/F en adultos(60) y niños(61;62) con LPA y SDRA como describiremos a continuación.

En un estudio prospectivo Rice et al.(60) estudiaron la correlación de los índices P/F y S/F en pacientes adultos. Para ello utilizaron los datos de pacientes con SDRA y LPA enrolados en un ensayo de ventilación con volúmenes tidales bajos (6ml/kg frente a 12 ml/kg). Encontraron una correlación lineal descrita por la siguiente ecuación de regresión:

$$S/F = 64 + (0,84 \times P/F) \quad p < 0,0001; r = 0,89$$

Las curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) demostraron una excelente capacidad del índice S/F para discriminar entre paciente con o sin SDRA o LPA. El área bajo la curva (AUC) para el diagnóstico de SDRA (índice P/F menor de 200) fue de 0,929. Para el diagnóstico de LPA (índice P/F menor de 300) el AUC fue de 0,920.

La correlación se modificó ligeramente cuando se incluyó el valor de PEEP en el modelo definiendo la siguiente ecuación:

$$S/F = 129 + (0,72 \times P/F) - (4 \times PEEP) - (0,008 \times PEEP \times P/F)$$

$$p < 0,001; r = 0,87$$

Con este modelo describieron que unos valores de índice S/F de 235 y 315 podrían corresponder con los valores diagnósticos de índice P/F de 200 y 300 respectivamente.

Posteriormente, validaron esos resultados con mediciones en pacientes adultos con SDRA o LPA enrolados en otro estudio que analizaba PEEP altas frente a bajas.

Encontraron en esta muestra una ecuación de regresión similar:

$$S/F = 68 + (0,84 \times P/F) \quad p < 0,0001; r = 0,82$$

Los valores AUC fueron 0,928 para el diagnóstico de un índice P/F menor de 200 y 0,878 para un índice P/F menor de 300.

El valor de índice S/F de 235 (obtenido con la primera muestra) presentó una sensibilidad y especificidad de 85% para discriminar valores de índice P/F menores de 200 en la muestra de validación. El punto de corte de 315 demostró un 91 % de sensibilidad y un 56% de especificidad para discriminar valores de índice P/F menores de 300.

Posteriormente Khemani et al.(61) buscaron confirmar la predicción del índice P/F a través del índice S/F en pacientes pediátricos. Para ello utilizaron los valores registrados de SpO₂ y PaO₂ (no separados más de 15 minutos) con respecto a la FiO₂ de los niños ingresados por cualquier motivo en dos UCIP. Excluyeron los valores de SpO₂ fuera del

rango 80-97% o si correspondían a niños con cardiopatías congénitas cianosantes. Con los datos de la primera UCIP obtuvieron un modelo de predicción y los valores de índice S/F correspondientes a los valores 200 y 300 de índice P/F. Posteriormente utilizaron los datos de la segunda para validar los valores corte de índice S/F obtenidos en la primera muestra.

A pesar del diseño del estudio las muestras eran muy homogéneas en cuanto a su patología, predominando la insuficiencia respiratoria hipoxémica. Así, en la primera muestra en un 94% de los casos el índice P/F era menor de 300 y en un 80% menor de 200. En la segunda muestra en un 91% de los casos el índice P/F era menor de 300 y en un 72% menor de 200.

A partir de los datos de la primera muestra obtuvieron la siguiente ecuación de regresión lineal que permite predecir el índice P/F a partir del índice S/F:

$$S/F = 76 + (0,62 \times P/F) \quad p < 0,0001 ; R^2 = 0,61.$$

Con esta ecuación un valor de índice S/F de 263 correspondería a un índice P/F de 300 y un valor de índice S/F de 201 correspondería a un índice P/F de 200.

La capacidad para diagnosticar un índice P/F menor de 200 con el índice S/F fue buena (AUC = 0,898). Al igual que para diagnosticar un índice P/F menor de 300 (AUC = 0,848).

El valor 263 de índice S/F demostró una sensibilidad de 93% y especificidad de 42% para el diagnóstico de un índice P/F menor de 300. El valor 201 de índice S/F demostró sensibilidad de 84% y especificidad de 78% para el diagnóstico de índice P/F menor de 200.

Con la muestra de validación obtuvieron la siguiente ecuación:

$$S/F = 111 + (0,51 \times P/F) \quad p < 0,001 ; R^2 = 0,48$$

Con esta ecuación un valor de índice S/F de 263 correspondería a un índice P/F de 300 y un valor de índice S/F de 213 correspondería a un índice P/F de 200.

La capacidad para diagnosticar un índice P/F menor de 200 con el índice S/F fue buena (AUC = 0,850). Al igual que para diagnosticar un índice P/F menor de 300 (AUC = 0,792).

El valor 263 de índice S/F (correspondiente a un índice P/F de 300 según la primera ecuación) demostró sensibilidad de 86% y especificidad de 47% para predecir un índice P/F menor de 300 en la muestra de validación.

El valor 201 de índice S/F (correspondiente a un índice P/F de 200 según la primera ecuación) demostró sensibilidad de 68% y especificidad de 84% para predecir un índice P/F menor de 200 en la muestra de validación(61).

Finalmente Thomas et al.(62) realizaron un estudio similar utilizando los datos de dos estudios multicéntricos en los que se había analizado el beneficio terapéutico del surfactante (muestra de derivación) y de la ventilación en pronó (muestra de validación) en niños y adolescentes con LPA.

El coeficiente de correlación de la concordancia de la ecuación de regresión lineal capaz de predecir el índice P/F a partir del índice S/F fue 0,77. Con este modelo un valor 212 de índice S/F correspondería un índice P/F de 200 (sensibilidad 76% y especificidad 83%). Asimismo, un valor 253 de índice S/F correspondería a un índice P/F de 300 (sensibilidad 93% y especificidad 43%). El índice S/F demostró buena discriminación para el diagnóstico de índice P/F menor de 200 (AUC = 0,88) y menor de 300 (AUC = 0,87)(62).

En este mismo estudio, el índice de saturación de la oxigenación fue propuesto como criterio para definir LPA y SDRA. Su cálculo se basa en el producto de FiO_2 y presión alveolar media (MAP) dividido entre la SpO_2 . Demostró aceptables sensibilidad (70%

para un índice P/F menor de 300 y 64% para un índice P/F menor de 200) y especificidad (86% para un índice P/F menor de 300 y 82% para un índice P/F menor de 200). Un valor mayor de 5,3 constituiría un criterio para LPA y un valor mayor de 8,1 sería un posible criterio de SDRA. Su principal inconveniente es que no es utilizable en pacientes que no hayan sido conectados todavía a ventilación mecánica al precisar el valor de MAP para su cálculo(62).

En la tabla 2 se muestra un resumen de los estudios que han estudiado la relación entre el índice S/F y el índice P/F.

Autor (revista y año)	Rice (Chest 2007)	Khemani (Chest 2009)	Thomas (Pediatr Crit Care Med 2010)
Pacientes	Adultos con SDRA 2 conjuntos de datos: 1º 672 pacientes con 2673 muestras 2º 402 pacientes con 2031 muestras	Niños críticamente enfermos 2 conjuntos de datos: 1º 383 pacientes con 1298 muestras 2º Nº pacientes no publicado con 1845 muestras	Niños y adolescentes con LPA 2 conjuntos de datos: 1º 112 pacientes con 1159 muestras 2º 78 pacientes con 648 muestras
Ecuación	S/F = 64 + (0,84 x P/F) r=0,89	S/F = 76 + (0,62 x P/F) R ² =0,61	Ecuación no publicada Coeficiente de correlación de concordancia 0,77
Valores de índice S/F para los valores de índice P/F 200 y 300	235 y 315	201 y 263	212 y 253
Sensibilidad, especificidad y área bajo la curva para diagnosticar un índice P/F menor de 200 (en la muestra de validación)	85%, 85% y 0,928	68%, 84% y 0,850	76%, 83% y 0,88
Sensibilidad, especificidad y área bajo la curva para diagnosticar un índice P/F menor de 300 (en la muestra de validación)	91%, 56% y 0,878	86%, 47% y 0,792	93%, 43% y 0,87

Tabla 2. Estudios que han estudiado la relación entre el índice P/F y el índice S/F, especificando tipo de pacientes, ecuación obtenida y capacidad diagnóstica del índice S/F para predecir el índice P/F.

1.7 FACTORES MODIFICADORES DE LA CURVA DE DISOCIACIÓN DE LA HEMOGLOBINA

La relación entre la PaO_2 y la SpO_2 viene definida por la curva de disociación de la hemoglobina. Esta relación no siempre es lineal ya que la curva tiene forma de S. Solamente en la parte central de la curva los aumentos de PaO_2 producen un aumento proporcional en la saturación de la hemoglobina. Sin embargo, a partir de valores de PaO_2 de 80-100 mmHg, la SpO_2 apenas aumenta aunque existan grandes incrementos en los niveles de PaO_2 . Es decir, a partir de una SpO_2 de 97% son necesarios grandes aumentos en la PaO_2 para aumentar un 1% el porcentaje de saturación de la hemoglobina(63).

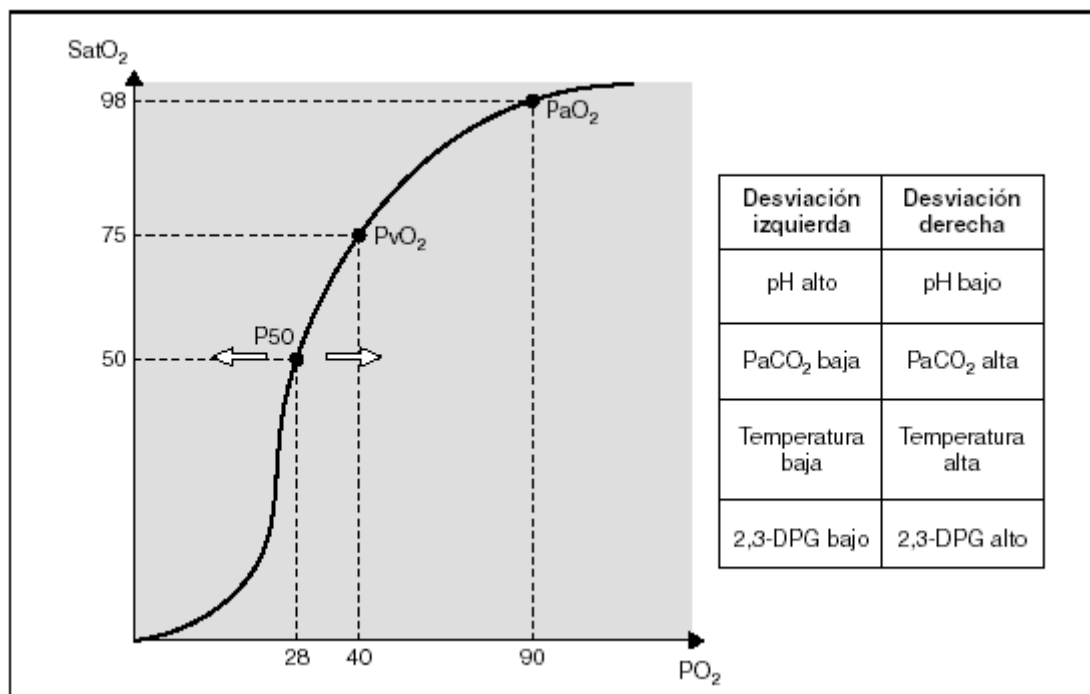


Figura 2. Curva de disociación de la hemoglobina y factores modificadores de la misma.

La curva de disociación de la hemoglobina varía según el valor de cuatro variables: el pH, la presión parcial de dióxido de carbono (PCO_2), temperatura y concentración de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG)(64). Un descenso del pH, un aumento de la PCO_2 , de la temperatura corporal o de la concentración de 2,3-DPG desplazan la curva hacia la derecha disminuyendo la afinidad de la hemoglobina por el O_2 y aumentando su cesión a los tejidos. Si lo analizamos de otro modo, por ejemplo, en relación a la PCO_2 , un aumento de la misma favorece la liberación de oxígeno a los tejidos. Así, para una determinada PaO_2 , la SpO_2 será más baja cuando tengamos una PCO_2 mayor. Todo lo contrario ocurre cuando el paciente presenta alcalosis, hipocapnia, hipotermia o una disminución en la concentración de 2,3-DPG(65).

Si queremos predecir con mayor fiabilidad el índice P/F (es decir, la PaO_2) a través del índice S/F (es decir, la SpO_2) parece necesario tener cuenta estas variables(66). De estos parámetros solamente dos pueden ser obtenidos de manera no invasiva: la temperatura y la PCO_2 (medición transcutánea). La temperatura es un valor estable en un paciente enfermo salvo picos febriles aislados, por lo que su influencia puede ser menos relevante. Sin embargo, la PCO_2 puede presentar grandes oscilaciones, sobre todo en los niños con patología respiratoria, incluso en un mismo paciente. La medición transcutánea de la PCO_2 ($PtcCO_2$) ha demostrado ser un método no invasivo, fiable y continuo en el niño críticamente enfermo(67-69).

Otro factor a tener en cuenta es la influencia de la hemoglobina fetal(70). Constituye el mayor porcentaje de la hemoglobina en el recién nacido a término (75%)(71)farreras. Desde el nacimiento va siendo remplazada por la hemoglobina A y a los 6 meses de vida ya es la predominante(72;73). La importancia de la hemoglobina fetal es que tiene una curva de disociación desviada a la izquierda si la comparamos con la hemoglobina A. Es decir la hemoglobina fetal tiene mayor afinidad por el oxígeno(74;75). Este factor

podría interferir en la predicción del índice P/F a partir del índice S/F en los niños menores de 6 meses de edad.

2. HIPÓTESIS

En este trabajo tenemos una hipótesis principal y dos hipótesis secundarias:

Hipótesis principal:

- El índice S/F se correlaciona bien con el índice P/F y podría ser útil como prueba diagnóstica inicial para definir la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica y como seguimiento en la evolución del niño con LPA o SDRA.

Hipótesis secundarias:

- La edad modifica la predicción del índice P/F a partir del índice S/F debido al efecto de la hemoglobina fetal.
- La PtcCO_2 modifica la predicción del índice P/F a partir del índice S/F debido a su efecto sobre la curva de disociación de la hemoglobina.

3. OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo son:

- Estudiar la correlación entre el índice S/F y el índice P/F en una población pediátrica con patología heterogénea.
- Validar dicha ecuación en otra población heterogénea de niños enfermos.
- Analizar la capacidad del índice S/F para el diagnóstico de SDRA y LPA.
- Estudiar la influencia de la edad en la correlación entre el índice P/F y el índice S/F.
- Analizar la influencia de la $PtcCO_2$ en la predicción del índice P/F a partir del índice S/F.
- Elaborar un algoritmo de manejo del paciente con IRA tipo I utilizando el índice S/F.
- Modificar el algoritmo de análisis del fracaso de la VNI en la IRA tipos I y II propuesto en el libro “Ventilación no invasiva en Pediatría”(48).

4. MATERIAL Y MÉTODOS

El trabajo consta de cuatro bloques:

4.1 Bloque 1:

4.1.1 Análisis de la correlación entre el índice P/F y el índice S/F.

4.1.2 Estudio de la correlación entre el índice P/F y el índice S/F en función de la edad (mayores y menores de 6 meses).

4.1.3 Obtención de una ecuación de predicción del índice P/F a partir del índice S/F y la edad.

4.2 Bloque 2: Validación de las ecuaciones previas en una muestra diferente.

4.2.1 Análisis de la correlación entre el índice P/F y el índice S/F en la segunda muestra

4.2.2 Validación en la segunda muestra de la ecuación de regresión lineal obtenida en la primera muestra.

4.2.3 Validación en la segunda muestra de la ecuación de regresión lineal múltiple que incluye la edad, obtenida en la primera muestra

4.3 Bloque 3: Análisis de la influencia de PtcCO_2 en la predicción del índice P/F a partir del índice S/F.

4.4 Bloque 4:

4.4.1 Análisis de la fórmula de Khemani et al. en nuestra segunda muestra.

4.4.2 Análisis de los valores corte del índice S/F de Thomas et al. en nuestra segunda muestra.

4.1 BLOQUE 1

4.1.1 Análisis de la correlación entre el índice P/F y el índice S/F en la primera muestra.

Para la primera parte del estudio analizamos los datos simultáneos de SpO_2 , FiO_2 y PaO_2 de niños admitidos en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) del Hospital Universitario Central de Asturias (hospital de tercer nivel) durante un periodo de cinco años y 3 meses (octubre de 1995 a diciembre de 2000). Los datos fueron recogidos en una base de datos diseñada a tal efecto en el momento de la realización de la gasometría arterial. La altitud sobre el nivel del mar de este hospital es 227 metros.

Se incluyeron las muestras con valores fiables y simultáneos de SpO_2 , FiO_2 y PaO_2 de pacientes ingresados por cualquier patología (respiratoria o no respiratoria).

Se excluyeron aquellas muestras que no tuvieran registrada una FiO_2 (oxigenoterapia con gafas nasales o mascarillas). A su vez, los casos con SpO_2 mayor del 97% fueron excluidos porque a partir de ese valor la disociación de la oxihemoglobina apenas cambia a pesar del aumento de la PaO_2 con una mayor FiO_2 . Se excluyeron las muestras de pacientes con metahemoglobinemia y con intoxicación por monóxido de carbono (porcentaje de carboxihemoglobina mayor de 4%).

En cada determinación se calculó el índice P/F mediante el cociente entre la PaO_2 y la FiO_2 . Asimismo, se calculó el índice S/F mediante el cociente entre la SpO_2 y la FiO_2 .

4.1.1.1 Estadística

Inicialmente se realizó una estadística descriptiva (media, mediana, desviación típica, mínimo y máximo) para cada variable. Se calculó el coeficiente de correlación Rho de Spearman entre el índice P/F y el índice S/F. Para la obtención de una ecuación que estableciese la correlación entre las variables dependiente (índice P/F) e independiente

(índice S/F) se utilizó un modelo de regresión lineal simple. Se comprobó la significación estadística mediante el test F de Snedecor y se calcularon el coeficiente de correlación R de Pearson y el coeficiente de determinación R^2 .

Se hallaron los valores de índice S/F que corresponden a valores del índice P/F de 200 y 300. Con la intención de medir la capacidad diagnóstica de nuestra ecuación se generaron las curvas ROC (Receiver Operator Characteristic) y se calculó el área bajo la curva de las mismas para los valores corte del índice P/F (200 y 300).

Se calcularon la sensibilidad y especificidad de los valores corte del índice S/F (correspondientes a valores de índice P/F de 200 y 300) para predecir un índice P/F real menor de 200 y de 300. Se eligió el valor de corte óptimo del índice P/F calculado de los puntos de coordenadas de la curva ROC como aquél cuya suma de sensibilidad y especificidad es mayor.

La exactitud de nuestro modelo se estudió con el método de Bland-Altman que analiza mediante un gráfico de dispersión simple la media del índice P/F real y el índice P/F calculado con la fórmula $([\text{P/F real} + \text{P/F calculado}]/2)$ frente la diferencia entre el índice P/F calculado con la fórmula y el índice P/F real ($\text{P/F calculado} - \text{P/F real}$).

4.1.2 Estudio de la correlación entre el índice P/F y el índice S/F en función de la edad

Para el análisis de la influencia de la hemoglobina fetal separamos la muestra en dos grupos: menores de 6 meses (con un porcentaje significativo de hemoglobina fetal) y mayores de 6 meses (sin niveles significativos de hemoglobina fetal). En ambos grupos se siguió la misma metodología estadística que en el apartado anterior (ver 4.1.1.1 Estadística).

4.1.3 Obtención de una ecuación de predicción del índice P/F a partir del índice S/F y la edad

Finalmente, hallamos una ecuación de regresión lineal múltiple capaz de predecir el índice P/F a partir del índice S/F y la edad del paciente. En esta parte del estudio se volvieron a utilizar los datos de la primera muestra en su conjunto. Se siguió la misma metodología que en apartados anteriores (ver 4.1.1.1 Estadística).

4.2 BLOQUE 2. Validación de las ecuaciones previas en una muestra diferente.

En la segunda parte del estudio analizamos los datos simultáneos de SpO_2 , FiO_2 y PaO_2 de los niños admitidos en la misma UCIP durante un periodo de 8 años y 2 meses (enero 2001 a febrero 2009). Los datos también fueron recogidos en una base de datos diseñada a tal efecto en el momento de la realización de la gasometría arterial.

Se incluyeron las muestras con valores fiables y simultáneos de SpO_2 , FiO_2 y PaO_2 de pacientes ingresados por cualquier patología (respiratoria o no respiratoria).

Se excluyeron aquellas muestras que no tuvieran registrada una FiO_2 (oxigenoterapia con gafas nasales o mascarillas). A su vez, los casos con SpO_2 mayor del 97% fueron excluidos porque a partir de ese valor la disociación de la oxihemoglobina apenas cambia a pesar del aumento de la PaO_2 con una mayor FiO_2 . Se excluyeron las muestras de pacientes con metahemoglobinemia y con intoxicación por monóxido de carbono (porcentaje de carboxihemoglobina mayor de 4%).

4.2.1 Análisis de la correlación del índice P/F y el índice S/F en la segunda muestra

Los datos de la segunda muestra fueron analizados con la misma metodología que la primera muestra para analizar la correlación entre el índice P/F y el índice S/F y la capacidad diagnóstica de éste múltiple en la segunda muestra (ver 4.1.1.1 Estadística).

4.2.2 Validación de la ecuación de regresión lineal simple obtenida en la primera muestra

Con los valores del índice S/F de la segunda muestra se calcularon los valores de índice P/F utilizando la ecuación obtenida en la primera muestra.

Con estos datos se generaron las curvas ROC para estudiar la capacidad discriminativa del índice P/F calculado con dicha ecuación para el diagnóstico de un índice P/F real menor de 200 y 300 en la segunda muestra.

Se calculó la sensibilidad y especificidad de los valores del índice P/F calculado de 200 y 300 para el diagnóstico de índice P/F real menor de 200 y 300 en la segunda muestra.

Se eligió el valor de corte óptimo de índice P/F calculado de los puntos de coordenadas de la curva ROC como aquél cuya suma de sensibilidad y especificidad es mayor.

Posteriormente se calculó la sensibilidad y especificidad de los valores corte del índice S/F obtenidos en la primera muestra para el diagnóstico de un índice P/F real menor de 200 y 300 en la segunda muestra.

Finalmente, la exactitud de la ecuación se estudió con el método de Bland-Altman (ver 4.1.1.1 Estadística).

4.2.3 Validación de la ecuación de regresión lineal múltiple que incluye la edad obtenida en la primera muestra

Con los valores de índice S/F y edad de la segunda muestra se calcularon los valores del índice P/F utilizando la ecuación de regresión lineal múltiple obtenida en la primera muestra.

Con estos datos se generaron las curvas ROC para estudiar la capacidad discriminativa del índice P/F calculado con dicha ecuación para el diagnóstico de un índice P/F real menor de 200 y 300 en la segunda muestra.

Se calculó la sensibilidad y especificidad de los valores de índice P/F calculado de 200 y 300 para el diagnóstico de un índice P/F real menor de 200 y 300 en la segunda muestra. Se eligió el valor de corte óptimo del índice P/F calculado de los puntos de coordenadas de la curva ROC como aquél cuya suma de sensibilidad y especificidad fue mayor.

Finalmente, la exactitud de la ecuación se estudió con el método de Bland-Altman (ver 4.1.1.1 Estadística).

4.3 BLOQUE 3. Análisis de la influencia de $PtcCO_2$ en la predicción del índice P/F a partir del índice S/F.

En la tercera parte del estudio se analizó la influencia de la $PtcCO_2$ en la predicción del índice P/F a partir del índice S/F. Para ello se incluyeron en el análisis los datos de SpO_2 , PaO_2 y FiO_2 que tuvieran recogido un valor de $PtcCO_2$ simultáneo en la base de datos diseñada a tal efecto en el momento de la realización de la gasometría arterial. Los casos con SpO_2 mayor del 97% fueron excluidos debido a que a partir de ese valor la relación entre SpO_2 y PaO_2 deja de ser lineal y la disociación de la hemoglobina apenas cambia a pesar del aumento de la PaO_2 . Se excluyeron las muestras de pacientes con

metahemoglobinemia y con intoxicación por monóxido de carbono (porcentaje de carboxihemoglobina mayor de 4%).

La PtcCO_2 se midió con el monitor TOSCA 500 (Linde Medical Sensors, Basilea, Suiza).

4.3.1 Estadística

Se realizó una estadística descriptiva (media, mediana, desviación típica, mínimo y máximo) para cada variable. Se describió la patología de cada uno de los pacientes. Se calculó el coeficiente de correlación Rho de Spearman entre las variables índice P/F e índice S/F y el coeficiente de correlación lineal de Pearson entre las variables PaCO_2 y PtcCO_2 .

En el análisis de los datos se utilizó la regresión lineal múltiple. Se comprobó la significación estadística mediante el test F de Snedecor y se calcularon el coeficiente de correlación R de Pearson y el coeficiente de determinación R^2 . Se incluyeron las interacciones estadísticamente significativas ($p < 0,05$), se comprobó la normalidad y se eligió el modelo con mejor R^2 .

Con la fórmula obtenida fueron calculados los valores del índice S/F que corresponderían a los valores corte del índice P/F (200 y 300) para distintos niveles de PtcCO_2 (25, 35, 40, 45 y 55 mmHg). Se midió la capacidad diagnóstica de la ecuación calculando el valor de índice P/F calculado con mejor sensibilidad y especificidad para predecir un índice P/F real menor de 200 y de 300. Se generaron las curvas ROC y se calculó el área bajo la curva de las mismas para los valores corte del índice P/F (200 y 300).

La exactitud de nuestro modelo se estudió con el método de Bland-Altman (ver 4.1.1.1 Estadística).

4.4 BLOQUE 4.

4.4.1 Análisis de la fórmula de Khemani et al. en nuestra segunda muestra.

Se calculó el índice P/F con la fórmula descrita por Khemani et al.(61) a partir de los valores del índice S/F de nuestra segunda muestra, se comprobó su sensibilidad y especificidad para predecir un P/F real menor de 200 y menor de 300, se hallaron las curvas ROC y sus áreas bajo la curva correspondientes.

4.4.2 Análisis de los valores corte de índice S/F de Thomas et al. en nuestra segunda muestra.

Con los valores de corte del índice S/F para el diagnóstico de SDRA y LPA descritos por Thomas et al.(62) se calculó la sensibilidad y especificidad en nuestra segunda muestra para el diagnóstico de un índice P/F menor de 200 y 300.

5. RESULTADOS

5.1 BLOQUE 1

5.1.1 Ecuación que correlaciona el índice S/F con el índice P/F

5.1.1.1 Estadística descriptiva

En el primer estudio se analizaron 1524 determinaciones en 79 pacientes.

En la tabla 3 se muestran la media, mediana, desviación típica y rango de las variables edad, PaO₂, FiO₂, SpO₂, índice P/F e índice S/F.

Variable	Edad (años)	PaO ₂ (mmHg)	SpO ₂ (%)	FiO ₂ (%)	Índice P/F	Índice S/F
Media	4,1	76,1	93,4	54,7	167,6	199,7
Mediana	2,6	72,6	94	50	150,6	194
Desviación típica	4,3	21	3,7	22,2	93,3	78,1
Mínimo	0,1	32,8	53	21	33,1	53
Máximo	14,8	231	97	100	544	461,9

Tabla 3. Estadística descriptiva de las variables edad, PaO₂, FiO₂, SpO₂, índice P/F e índice S/F en la primera muestra.

El índice P/F y el índice S/F mostraron un coeficiente de correlación Rho de Spearman de 0,909 (p<0,0001).

Dentro de nuestra primera muestra, un 74,3% de las determinaciones (1132 de 1524) tenían un índice P/F menor o igual a 200 (criterio hipoxémico de SDRA) y un 91,1% (1388 de 1524) tenían un índice P/F menor o igual a 300 (criterio hipoxémico de LPA).

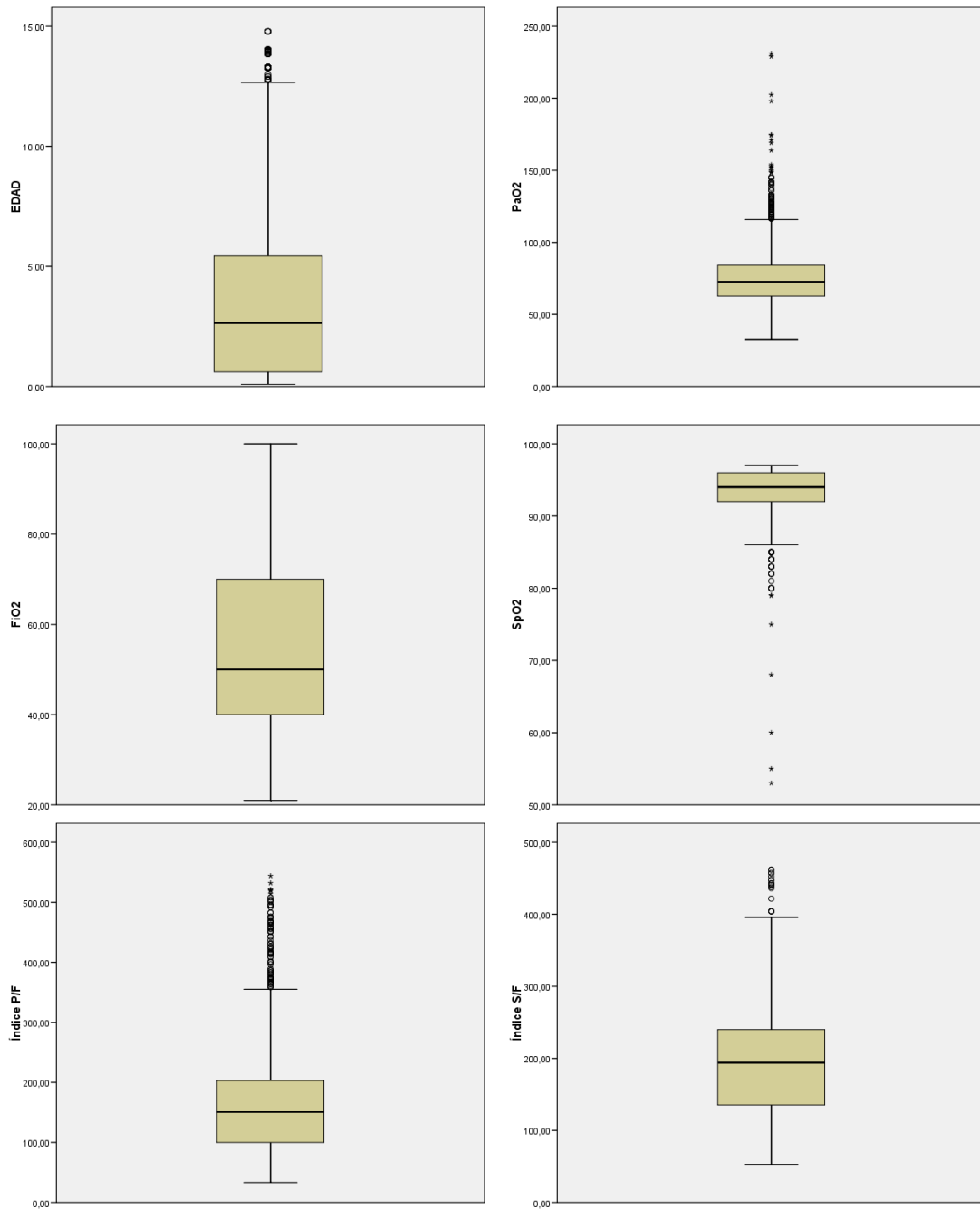


Figura 3. Diagramas de caja que muestran la distribución de los valores de cada una de las variables (de izquierda a derecha y de arriba abajo: edad, PaO₂, FiO₂, SpO₂, índice P/F e índice S/F).

5.1.1.2 Ecuación de regresión lineal

La relación entre los índices S/F y P/F se describió mediante la siguiente ecuación:

$$P/F = (1,045 \times S/F) - 41,128$$

$$p < 0.0001; R = 0.876; R^2 = 0,767.$$

Con los intervalos de confianza al 95% la ecuación es la siguiente:

$$P/F = [(1,016 \text{ a } 1,074) \times S/F] (-47,343 \text{ a } -34,913)$$

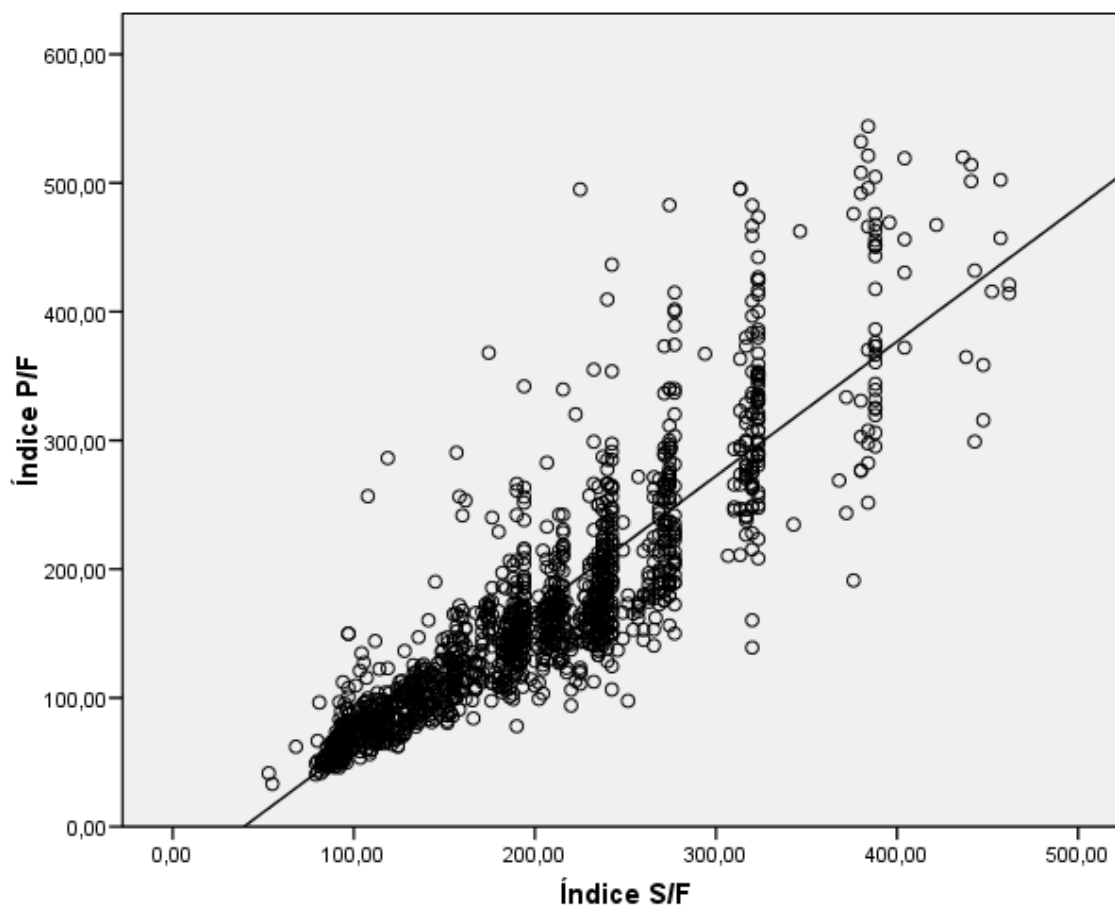


Figura 4. Diagrama de dispersión de los valores de índice P/F respecto a los valores del índice S/F. La línea muestra la relación lineal con mejor ajuste ($P/F = (1,045 \times S/F) - 41,128$) [$p < 0,0001$; $R = 0,876$; $R^2 = 0,767$].

5.1.1.3 Valores corte del índice S/F

Con esta fórmula un índice P/F de 300 correspondió a un índice S/F de 326,4. Un índice P/F de 200 correspondió a un índice S/F de 230,7.

5.1.1.4 Análisis de la capacidad diagnóstica

El índice S/F para el diagnóstico de un índice P/F menor o igual a 300 obtuvo un área bajo la curva de 0,964 (IC 95%= 0,949 a 0,978; p<0,0001), lo cual significa una excelente capacidad de discriminación (ver Figura 5).

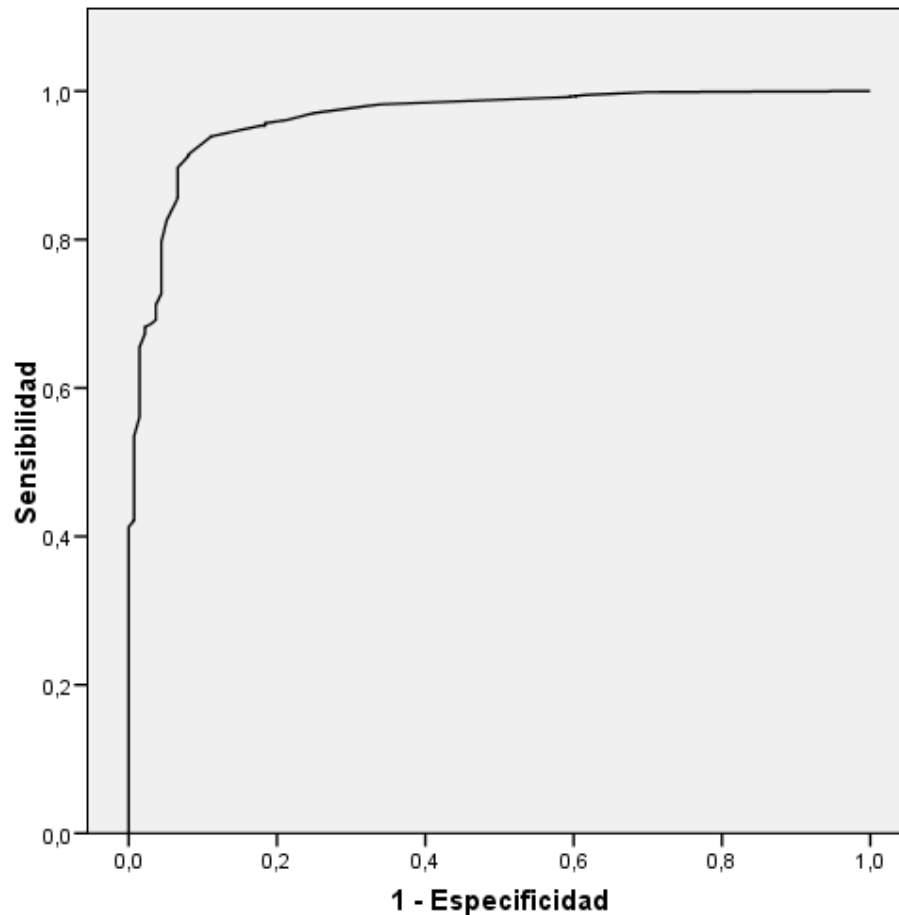


Figura 5. Curva ROC para el índice S/F como prueba diagnóstica de un índice P/F menor de 300.

El valor corte del índice S/F de 326,4 identificó correctamente 1377 de 1388 determinaciones con un índice P/F menor o igual a 300. Esto significó una sensibilidad de 99,2%. Asimismo, identificó 55 de los 136 valores con índice P/F mayor de 300. Esto supuso una especificidad de 39,6%.

El valor de corte óptimo del índice P/F calculado con esta ecuación fue 245,1 (correspondiente a un índice S/F de 273,9) y obtuvo una sensibilidad del 91,5% y una especificidad de 91,9% para el diagnóstico de un índice P/F real menor o igual a 300.

El índice S/F para el diagnóstico de un índice P/F menor o igual a 200 obtuvo un área bajo la curva de 0,936 (IC 95%= 0,923 a 0,950; $p < 0,0001$), lo cual significa una excelente capacidad de discriminación (ver figura 6).

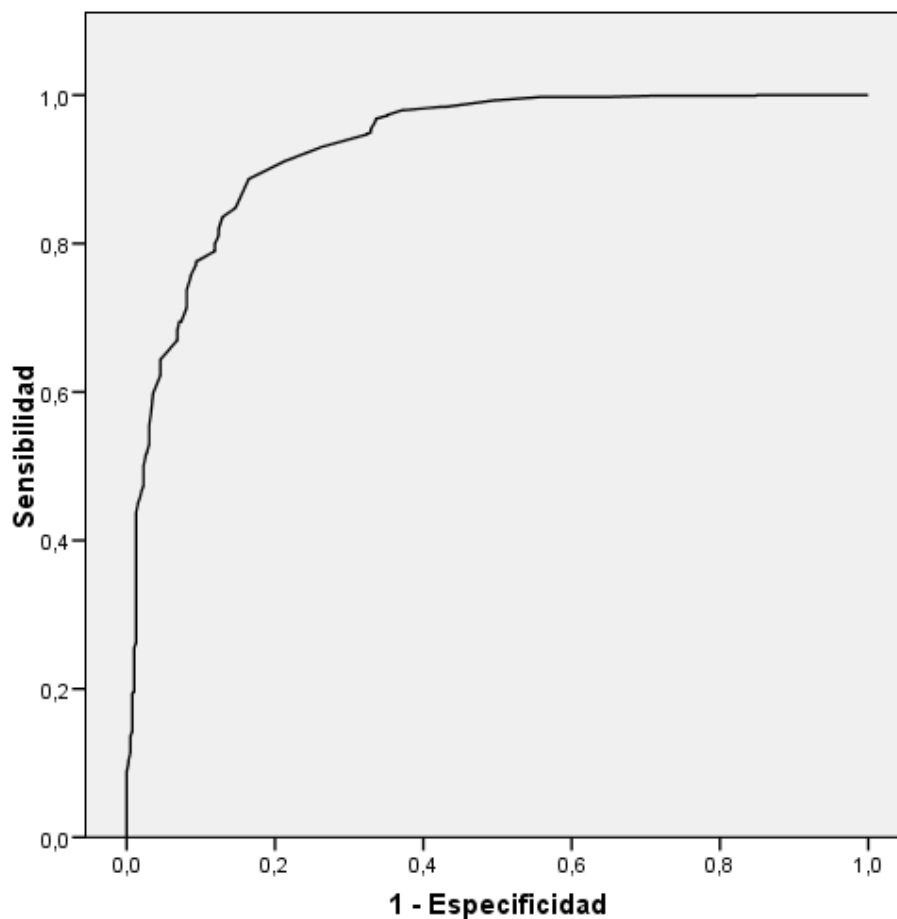


Figura 6. Curva ROC para el índice S/F como prueba diagnóstica de un índice P/F menor de 200.

El valor corte del índice S/F de 230,7 identificó correctamente 946 de 1132 determinaciones con un índice P/F menor o igual a 200. Esto significó una sensibilidad

de 83,6%. Asimismo, identificó 344 de los 392 valores con índice P/F mayor de 200. Esto supuso una especificidad de 87,8%.

El valor de corte óptimo del índice P/F calculado con este modelo fue 205,8 (correspondiente a un índice S/F de 236,3) y obtuvo una sensibilidad del 88,7% y una especificidad de 84,2% para el diagnóstico de un índice P/F real menor o igual a 200.

5.1.1.5. *Análisis de Bland-Altman*

El análisis de Bland-Altman mostró una media de las diferencias de -0,03 (IC 95%: -2,3 hasta 2,22). Los límites de acuerdo para dos desviaciones estándar fueron -90,08 y 90,05. El gráfico se muestra en la figura 7.

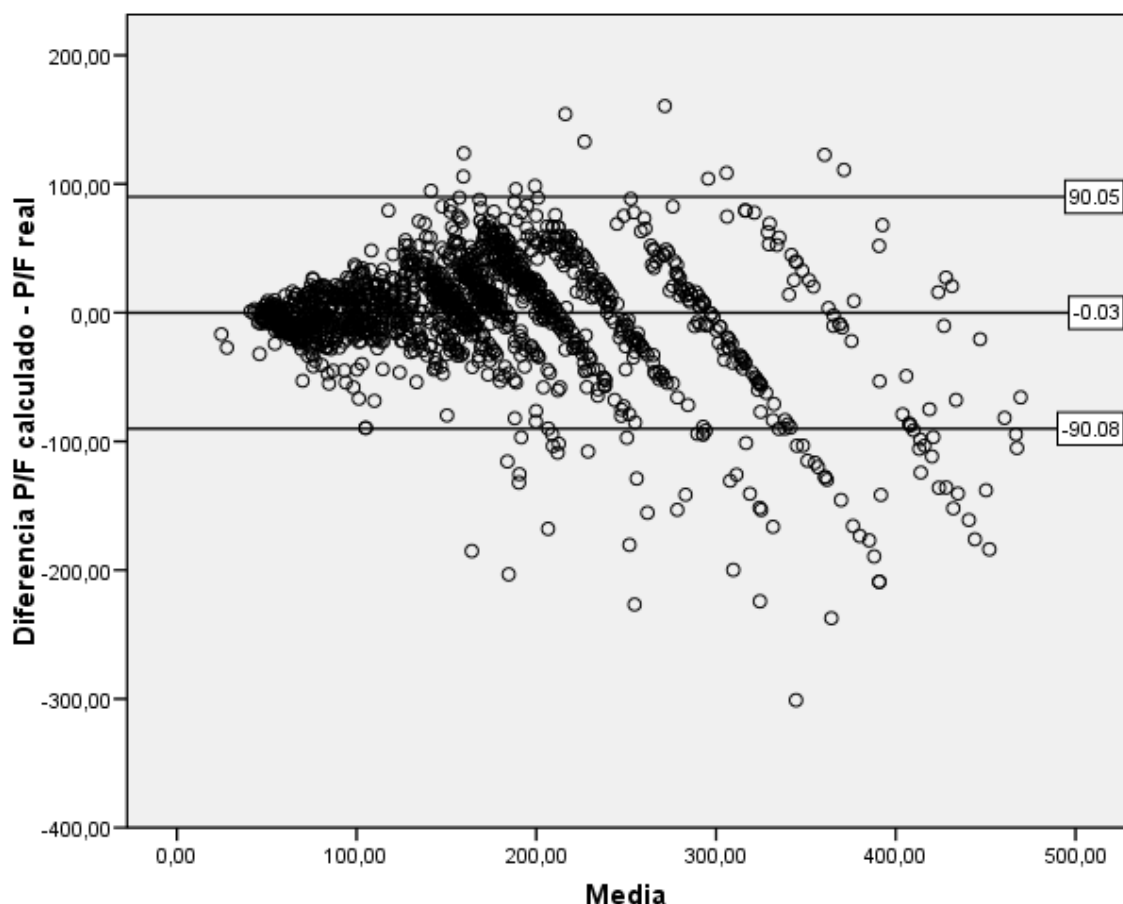


Figura 7. Análisis de Bland-Altman de los valores de índice P/F predicho y real en la primera muestra. Media: -0,03. Límites de acuerdo del 95%: -90,08 a 90,05.

5.1.2 Estudio de la correlación entre el índice P/F y el índice S/F en función de la edad

A continuación se dividió la muestra dependiendo de la edad en mayores y menores de 6 meses y se analizó de igual forma la relación lineal entre los índices S/F y P/F.

5.1.2.1 Subgrupo mayor de 6 meses

5.1.2.1.1 Estadística descriptiva

Las 1198 determinaciones correspondientes a pacientes con **más de 6 meses de edad** presentan los estadísticos descriptivos que se muestran en la tabla 4.

Variables	Edad (años)	PaO ₂ (mmHg)	SpO ₂ (%)	FiO ₂ (%)	Índice P/F	Índice S/F
Media	5,1	78,9	93,6	53,3	177,5	205
Mediana	4,4	74,8	94	45	157,1	200
Desviación típica	4,3	21,1	3,7	21,6	96,8	80,2
Mínimo	0,5	33,1	53	21	33,1	53
Máximo	14,8	231	97	100	544	461,9

Tabla 4. Estadística descriptiva de las variables edad, PaO₂, FiO₂, SpO₂, índice P/F e índice S/F en el subgrupo mayor de 6 meses de la primera muestra.

El índice P/F y el índice S/F mostraron en este subgrupo un coeficiente de correlación Rho de Spearman de 0,912 (p<0,0001).

En este subgrupo de la primera muestra, un 71,2% de las determinaciones (853 de 1198) tenían un índice P/F menor o igual a 200 (criterio hipoxémico de SDRA) y un 89,2% (1069 de 1198) tenían un índice P/F menor o igual a 300 (criterio hipoxémico de LPA).

5.1.2.1.2 Ecuación de regresión lineal

En este subgrupo de pacientes se obtuvo la siguiente ecuación de regresión lineal:

$$P/F = (1,064 \times S/F) - 40,636$$

$$R = 0,881; R^2 = 0,776; p < 0,0001$$

Con los intervalos de confianza al 95% la ecuación es la siguiente:

$$P/F = (1,032 \text{ a } 1,096 \times S/F) - 47,775 \text{ a } -33,497$$

5.1.2.1.3 Valores corte del índice S/F

Con esta fórmula un índice P/F de 300 correspondió a un índice S/F de 320,1. Un índice P/F de 200 correspondió a un índice S/F de 226,2.

5.1.2.1.4 Análisis de la capacidad diagnóstica

A continuación, se midió la capacidad diagnóstica del índice S/F con la curvas ROC.

El índice S/F para el diagnóstico de un índice P/F menor o igual a 300 obtuvo un área bajo la curva de 0,969 (IC 95%= 0,956 a 0,981; p<0,0001), lo cual significa una excelente capacidad de discriminación (ver figura 8).

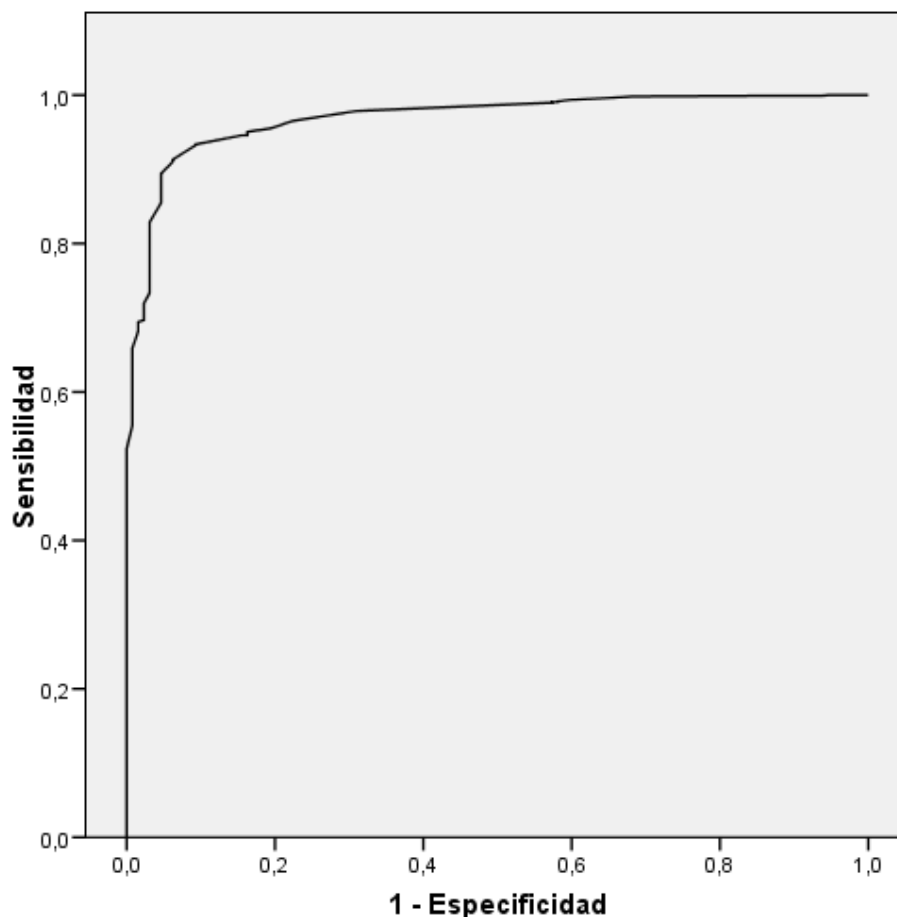


Figura 8. Curva ROC para el índice S/F como prueba diagnóstica de un índice P/F menor de 300 en mayores de 6 meses (primera muestra).

El valor corte del índice S/F de 320,1 identificó correctamente 1046 de 1069 determinaciones con un índice P/F menor o igual a 300. Esto significó una sensibilidad de 97,8%. Asimismo, identificó 89 de los 129 valores con índice P/F mayor de 300. Esto supuso una especificidad de 69%.

El valor de corte óptimo del índice P/F calculado con este modelo fue 250,8 (correspondiente a un índice S/F de 273,9) y obtuvo una sensibilidad del 91,3% y una especificidad de 93,8% para el diagnóstico de un índice P/F real menor o igual a 300.

El índice S/F para el diagnóstico de un índice P/F menor o igual a 200 obtuvo un área bajo la curva de 0,940 (IC 95%= 0,925 a 0,954; p<0,0001), lo cual significa una excelente capacidad de discriminación (ver figura 9).

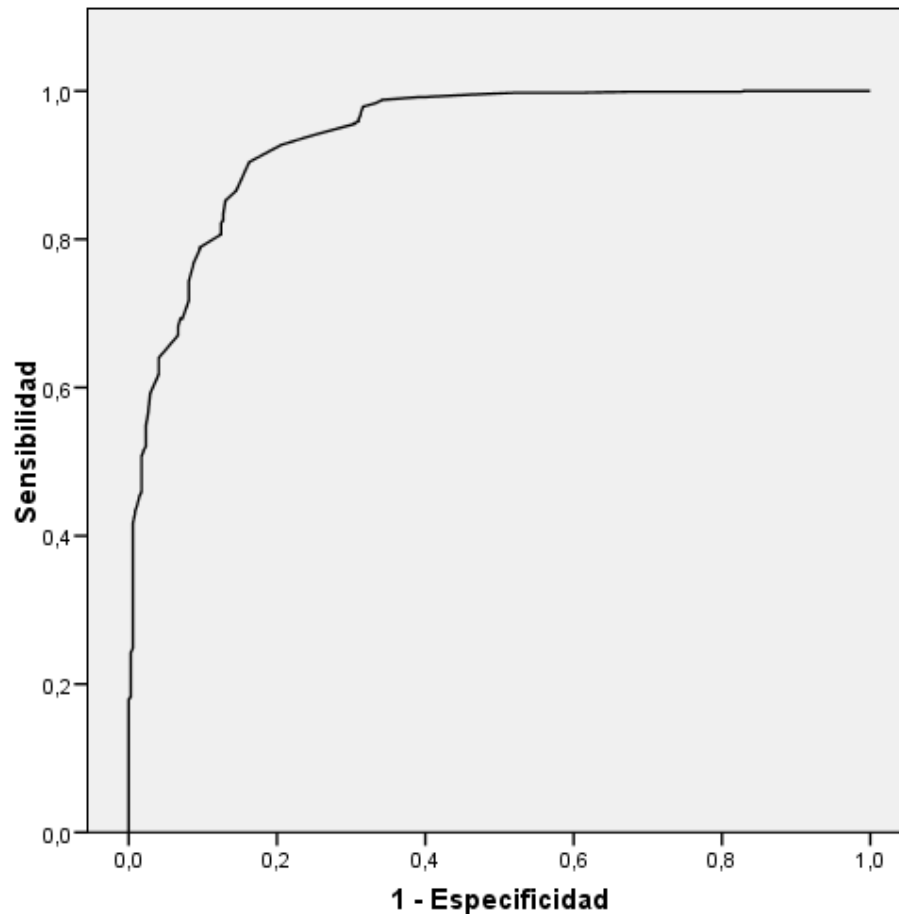


Figura 9. Curva ROC para el índice S/F como prueba diagnóstica de un índice P/F menor de 200 en mayores de 6 meses (primera muestra).

El valor corte de índice S/F de 226,2 identificó correctamente 704 de 853 determinaciones con un índice P/F menor o igual a 200. Esto significó una sensibilidad de 82,5%. Asimismo, identificó 301 de los 345 valores con índice P/F mayor de 200. Esto supuso una especificidad de 87,2%.

El valor de corte óptimo del índice P/F calculado con este modelo fue 210,8 (correspondiente a un índice S/F de 236,3) y obtuvo una sensibilidad del 90,4% y una especificidad de 83,8% para el diagnóstico de un índice P/F real menor o igual a 200.

5.1.2.1.5 *Análisis de Bland-Altman*

El análisis de Bland-Altman mostró una media de las diferencias de -0,01 (IC 95%: -2,61 hasta 2,59). Los límites de acuerdo para dos desviaciones estándar fueron -91,68 y 91,65. El gráfico se muestra en la figura 10.

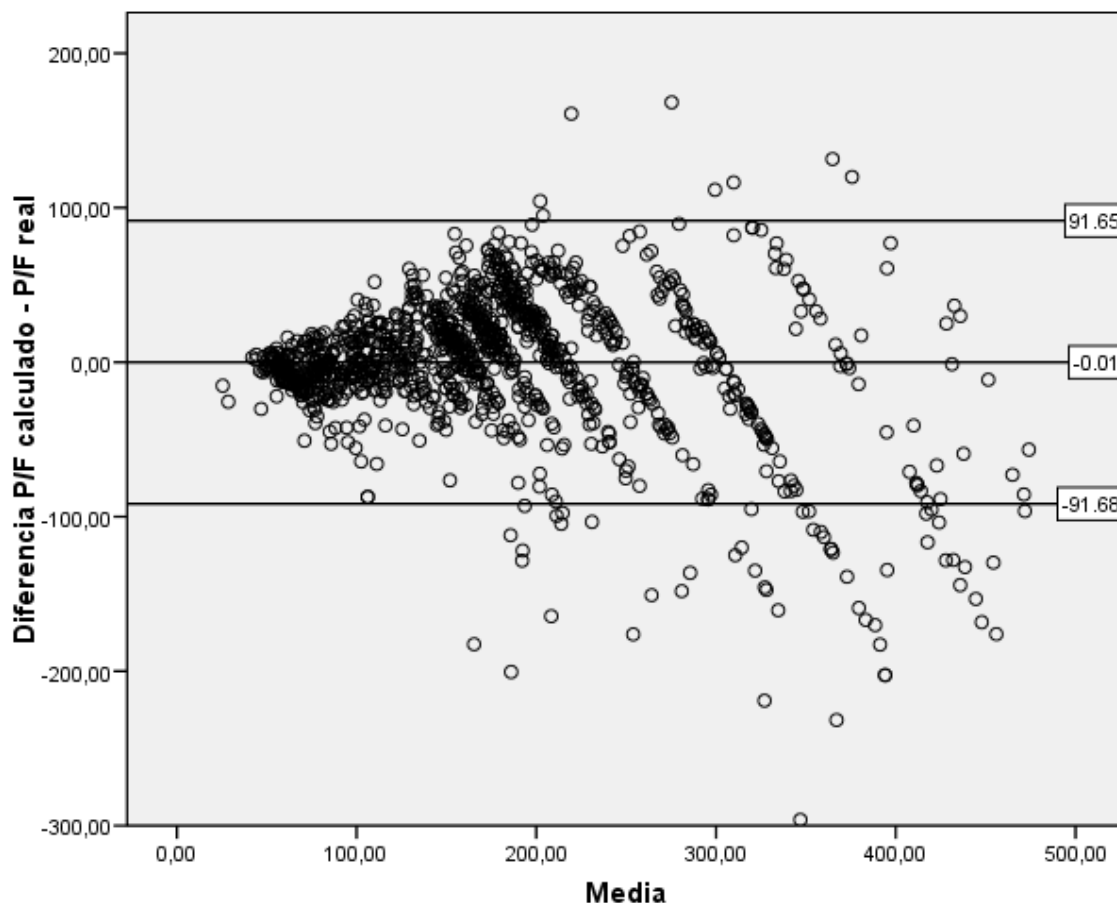


Figura 10. Análisis de Bland-Altman entre los valores de índice P/F predicho y real en el subgrupo mayores de 6 meses de la primera muestra. Media: -0,01. Límites de acuerdo del 95%: -91,68 a 91,65.

5.1.2.2 Subgrupo menor de 6 meses

5.1.2.2.1 Estadística descriptiva

Las 326 determinaciones correspondientes a pacientes con **menos de 6 meses de edad** presentan los estadísticos descriptivos que se muestran en la tabla 5.

VARIABLES	Edad (años)	PaO ₂ (mmHg)	SpO ₂ (%)	FiO ₂ (%)	Índice P/F	Índice S/F
Media	0,32	66	92,8	59,8	131,3	180,4
Mediana	0,35	62,7	94	50	118,5	186
Desviación típica	0,12	17,5	3,9	23,7	67,4	66,8
Mínimo	0,09	32,8	60	30	44,7	82
Máximo	0,5	202,4	97	100	409,5	323,3

Tabla 5. Estadística descriptiva de las variables edad, PaO₂, FiO₂, SpO₂, índice P/F e índice S/F en el subgrupo menores de 6 meses de la primera muestra.

El índice P/F y el índice S/F mostraron en este subgrupo un coeficiente de correlación Rho de Spearman de 0,92 (p<0,0001).

En este subgrupo de la primera muestra, un 85,6% de las determinaciones (279 de 326) tenían un índice P/F menor o igual a 200 (criterio hipoxémico de SDRA) y un 97,9% (319 de 326) tenían un índice P/F menor o igual a 300 (criterio hipoxémico de LPA).

5.1.2.2.2 Ecuación de regresión lineal

En este subgrupo de pacientes se obtuvo la siguiente ecuación de regresión lineal:

$$P/F = (0,856 \times S/F) - 23,049$$

$$R = 0,848; R^2 = 0,720; p < 0,0001$$

Con los intervalos de confianza al 95% la ecuación es la siguiente:

$$P/F = (0,798 \text{ a } 0,914 \times S/F) - 34,277 \text{ a } -11,821$$

5.1.2.2.3 Valores corte del índice S/F

Con esta fórmula un índice P/F de 300 correspondió a un índice S/F de 377,4. Un índice P/F de 200 correspondió a un índice S/F de 260,6 (IC al 95%: 227,5 a 301,3).

5.1.2.2.4 Análisis de la capacidad diagnóstica

A continuación, se midió la capacidad diagnóstica del índice S/F con la curvas ROC.

El índice S/F para el diagnóstico de un índice P/F menor o igual a 300 obtuvo un área bajo la curva de 0,837 (IC 95%= 0,691 a 0,982; $p=0,002$), lo cual significa una aceptable capacidad de discriminación (ver figura 11).

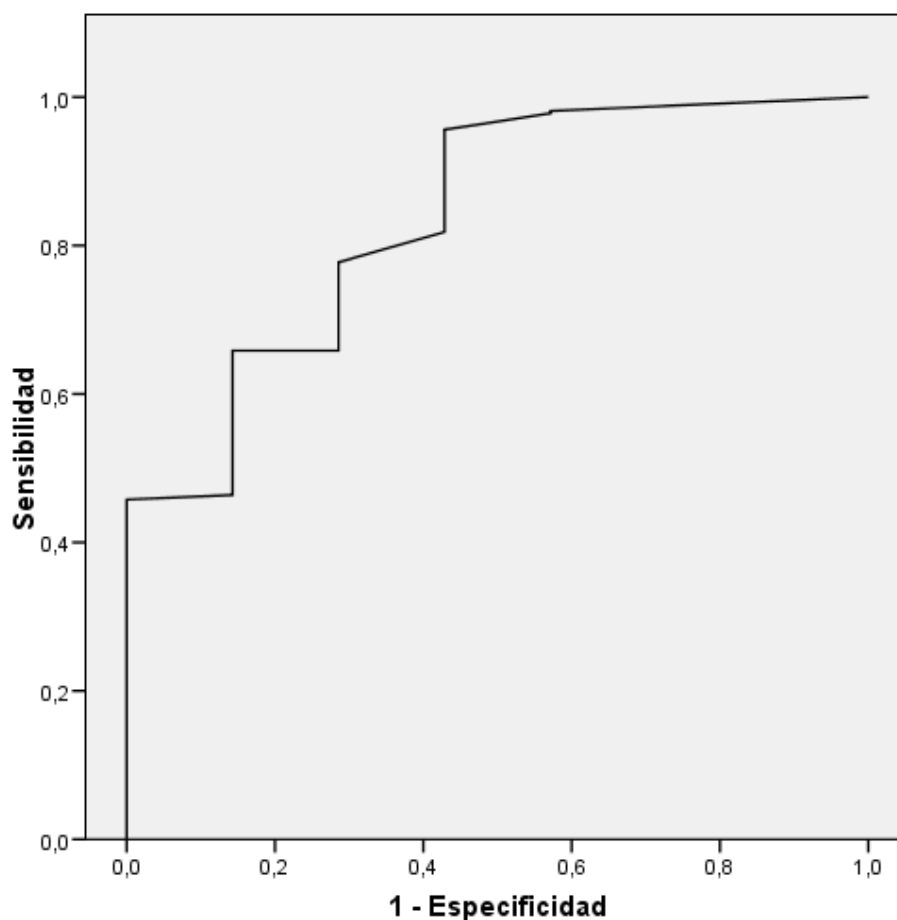


Figura 11. Curva ROC para el índice S/F como prueba diagnóstica de un índice P/F menor de 300 en menores de 6 meses (primera muestra).

El valor corte del índice S/F de 377,4 identificó correctamente 319 de 319 determinaciones con un índice P/F menor o igual a 300. Esto significó una sensibilidad de 100%. Sin embargo, su especificidad es nula puesto que los siete valores con índice P/F mayor de 300 tenían un valor de índice S/F por debajo del valor corte de 381,1.

El valor de corte óptimo del índice P/F calculado con este modelo fue 213 (correspondiente a un índice S/F de 275,7) y obtuvo una sensibilidad del 95,6% y una especificidad de 57,1% para el diagnóstico de un índice P/F real menor o igual a 300.

El índice S/F para el diagnóstico de un índice P/F menor o igual a 200 obtuvo un área bajo la curva de 0,919 (IC 95%= 0,886 a 0,952; p<0,0001), lo cual significa una excelente capacidad de discriminación (ver figura 12).

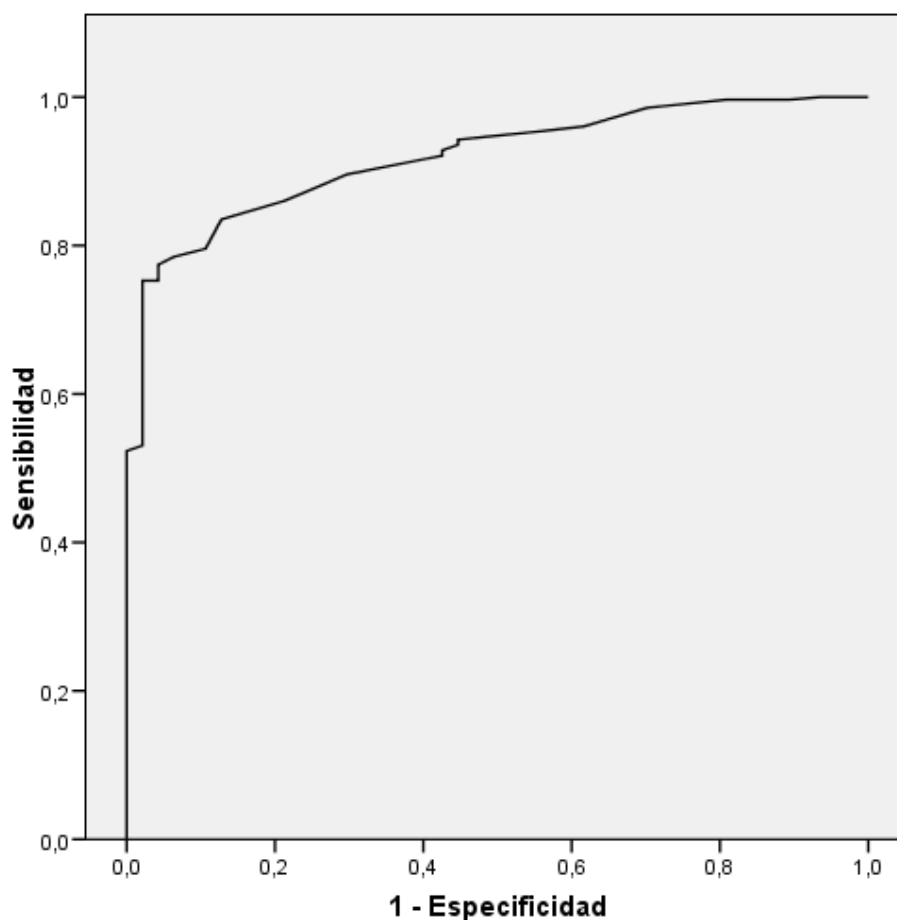


Figura 12. Curva ROC para el índice S/F como prueba diagnóstica de un índice P/F menor de 200 en menores de 6 meses (primera muestra).

El valor corte del índice S/F de 260,6 identificó correctamente 261 de 279 determinaciones con un índice P/F menor o igual a 200. Esto significó una sensibilidad de 93,5%. Asimismo, identificó 26 de los 47 valores con índice P/F mayor de 200. Esto supuso una especificidad de 55,3%.

El valor de corte óptimo del índice P/F calculado con este modelo fue 172,8 (correspondiente a un índice S/F de 228,8) y obtuvo una sensibilidad del 77,4% y una especificidad de 93,7% para el diagnóstico de un índice P/F real menor o igual a 200.

5.1.2.2.5 Análisis de Bland-Altman

El análisis de Bland-Altman mostró una media de las diferencias de 0,04 (IC 95%: -3,88 hasta 3,89). Los límites de acuerdo para dos desviaciones estándar fueron -71,36 y 71,37. El gráfico se muestra en la figura 13.

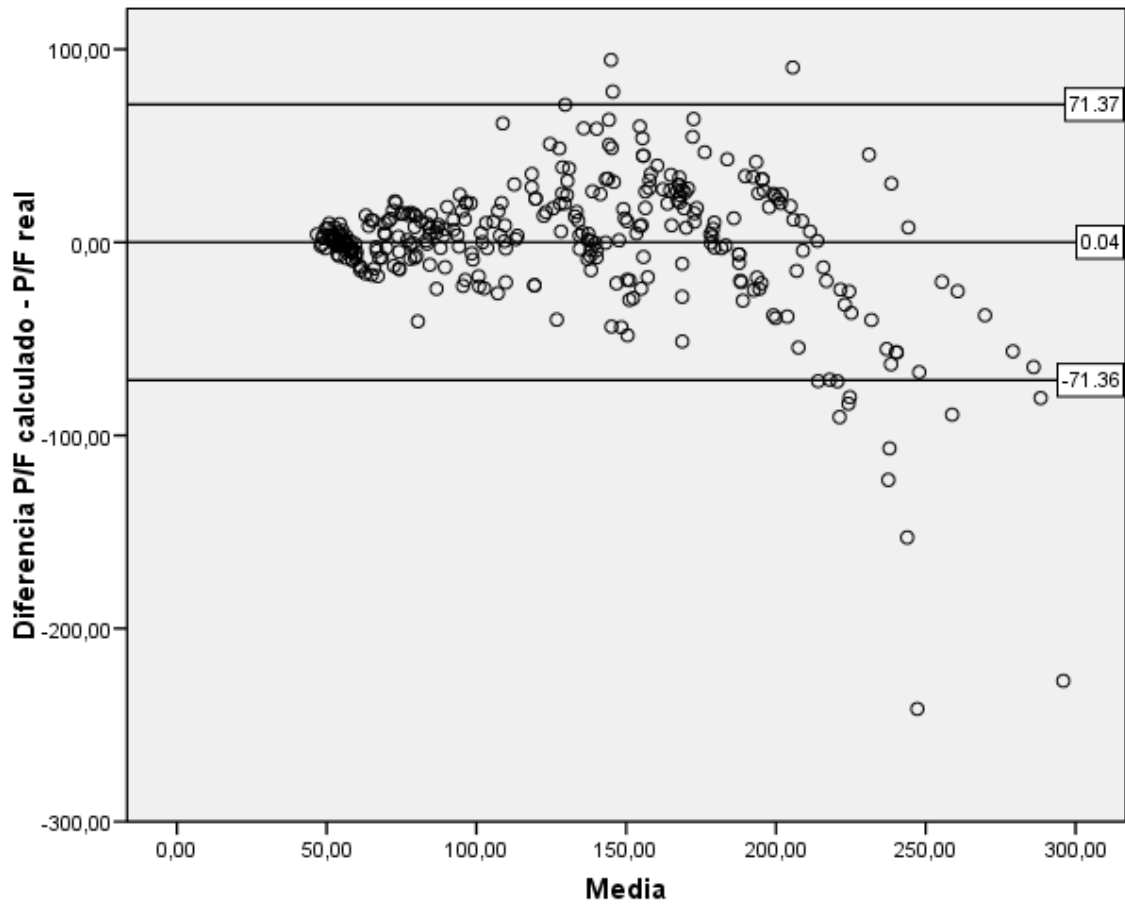


Figura 13. Análisis de Bland-Altman de los valores de índice P/F predicho y real en el subgrupo menores de 6 meses de la primera muestra. Media: 0,04. Límites de acuerdo del 95%: -71,36 a 71,37.

5.1.3 Obtención de una ecuación de predicción del índice P/F a partir del índice

S/F y la edad

5.1.3.1 Ecuación de regresión lineal múltiple

Para analizar cómo la variable edad (meses) influye en la predicción del índice P/F a partir del índice S/F se calculó una ecuación de regresión lineal múltiple con dichas variables. Utilizando la primera muestra en su conjunto se obtuvo la siguiente ecuación de regresión lineal múltiple:

$$P/F = (1,012 \times S/F) + (3,202 \times \text{Edad}) - 47,607$$

$$R = 0,887; R^2 = 0,788; p < 0,0001$$

	Coeficiente B	Error típico	Intervalo de confianza para B al 95%	
			Mínimo	Máximo
Constante	-47,607	3,072	-53,633	-41,582
Índice S/F	1,012	0,014	0,984	1,041
Edad	3,202	0,263	2,687	3,718

Tabla 6. Análisis de regresión lineal múltiple en el que se muestran los coeficientes B y la constante con sus errores típicos y el intervalo de confianza al 95%.

5.1.3.2 Análisis de la capacidad diagnóstica

El índice P/F calculado con esta ecuación mostró una excelente capacidad de discriminación para el diagnóstico de un índice P/F real menor o igual a 300. Su área bajo la curva fue 0,963 (IC al 95%: 0,947 a 0,978). Ver figura 14 y 15.

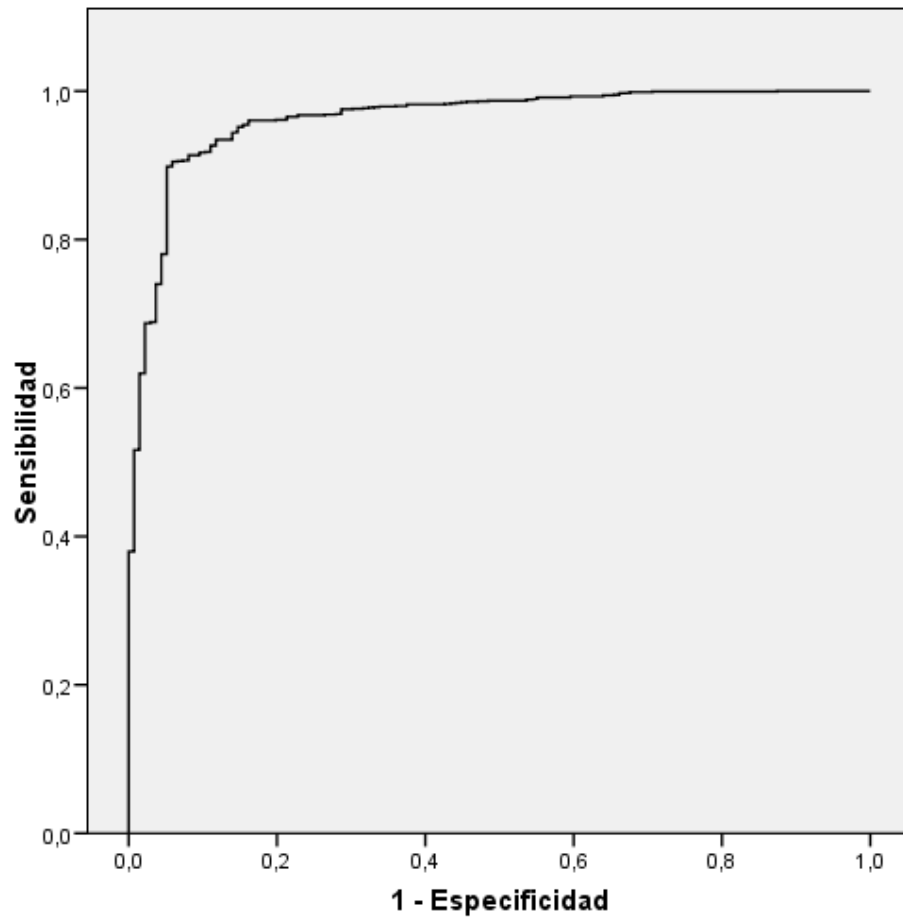


Figura 14. Curva ROC para el índice P/F calculado con la ecuación de regresión múltiple que incluye índice S/F y edad como prueba diagnóstica de un índice P/F menor de 300 en la primera muestra.

Un valor de índice P/F calculado con este modelo de 300 obtuvo una sensibilidad del 98,2% y una especificidad de 58,8 % para el diagnóstico de un índice P/F real menor o igual a 300. El valor de corte óptimo del índice P/F calculado con este modelo fue de 231,7 y obtuvo una sensibilidad del 89,8% y una especificidad de 94,9% para el diagnóstico de un índice P/F real menor o igual a 300.

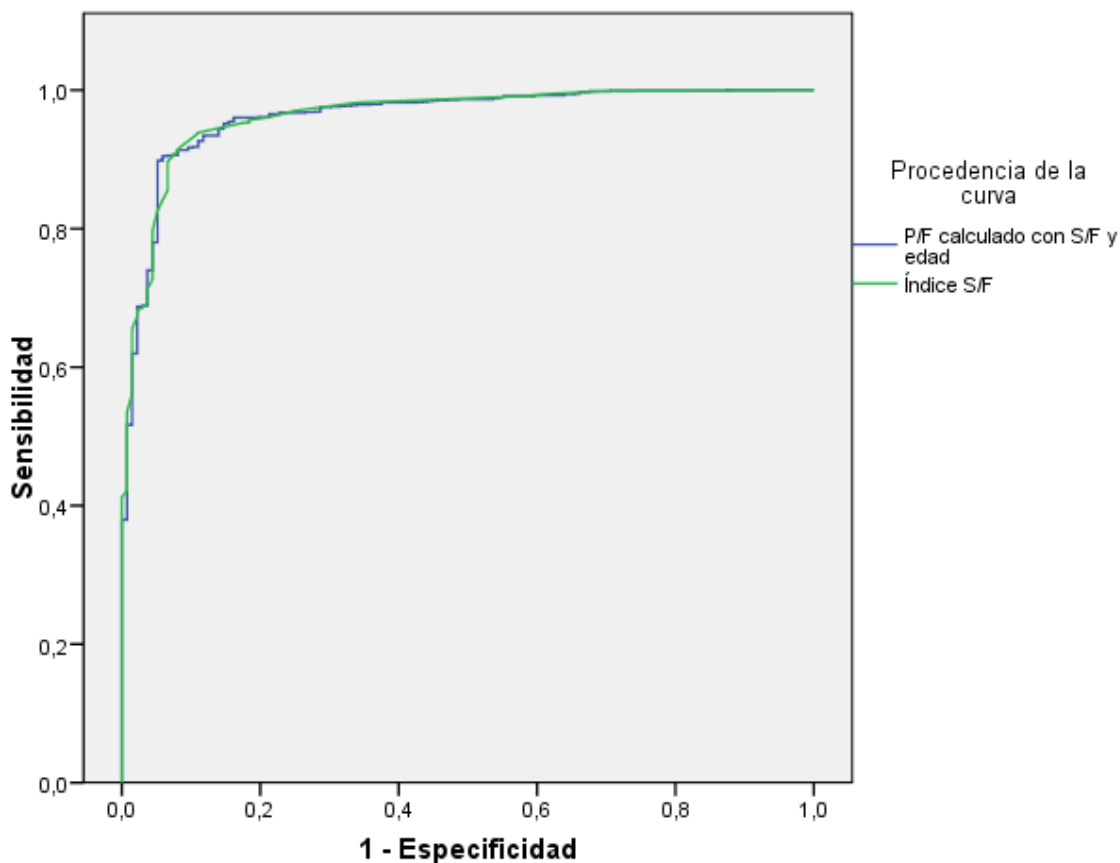


Figura 15. Comparación de las curvas COR del índice S/F y el índice P/F calculado (con ecuación que incluye el índice S/F y la edad) como pruebas diagnósticas de un índice P/F menor de 300 en la primera muestra.

El índice P/F calculado con este modelo obtuvo un área bajo la curva de 0,939 (IC al 95%: 0,925 a 0,952) para el diagnóstico de un índice P/F real menor o igual a 200. Lo cual significa una excelente capacidad de discriminación, algo superior a la del índice S/F por sí solo. Ver figuras 16 y 17.

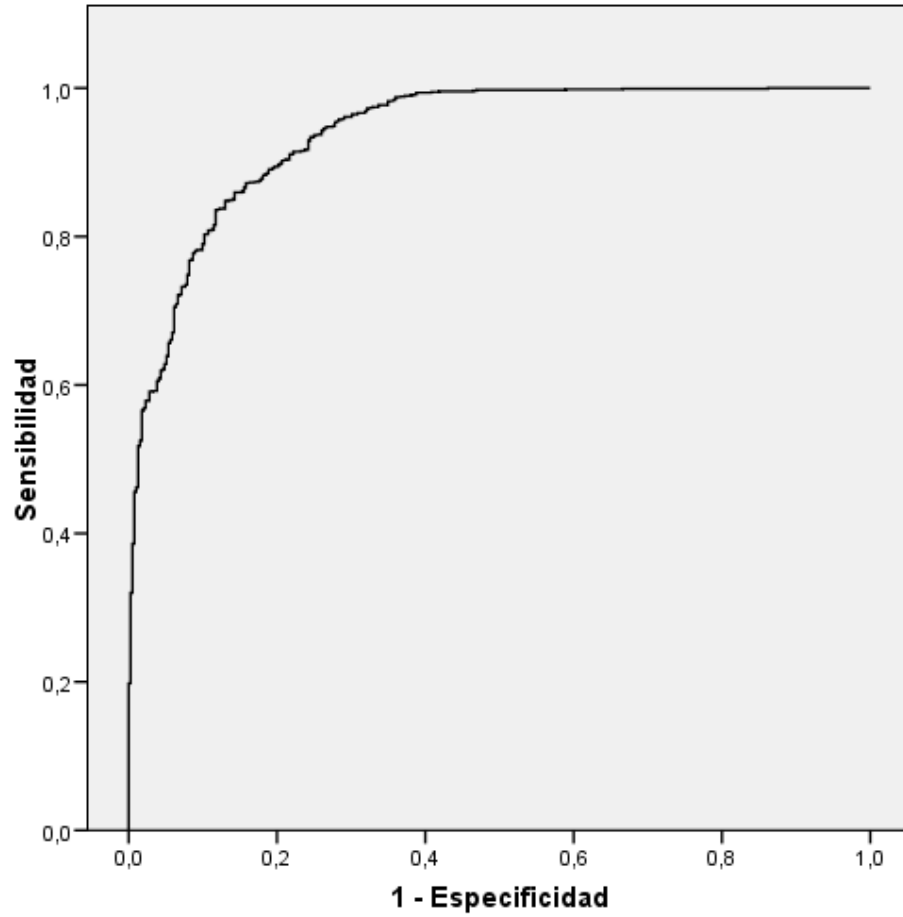


Figura 16. Curva ROC para el índice P/F calculado con la ecuación de regresión múltiple que incluye índice S/F y edad como prueba diagnóstica de un índice P/F menor de 200 en la primera muestra.

Un valor del índice P/F calculado con este modelo de 200 obtuvo una sensibilidad del 89,1% y una especificidad de 80,6% para el diagnóstico de un índice P/F real menor o igual a 200. El valor de corte óptimo del índice P/F calculado con este modelo fue 194,4 y obtuvo una sensibilidad del 84,8% y una especificidad de 87% para el diagnóstico de un índice P/F real menor o igual a 200.

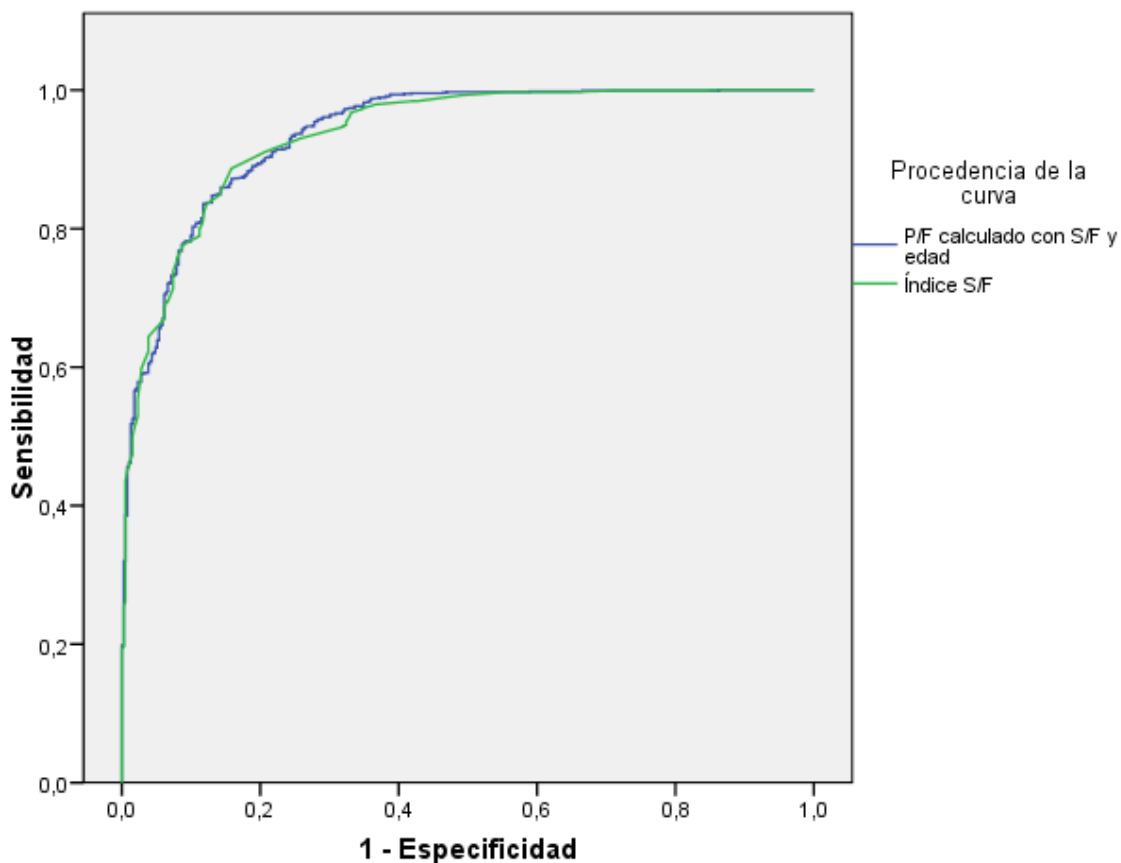


Figura 17. Comparación de las curvas ROC del índice S/F y el índice P/F calculado (con ecuación que incluye el índice S/F y la edad) como pruebas diagnósticas de un índice P/F menor de 200 en la primera muestra.

5.1.3.3 Análisis de Bland-Altman

El análisis de Bland-Altman mostró una media de las diferencias de -0,07 (IC 95%: -2,23 hasta 2,09). Los límites de acuerdo para dos desviaciones estándar fueron -86,05 y 85,91. El gráfico se muestra en la figura 18.

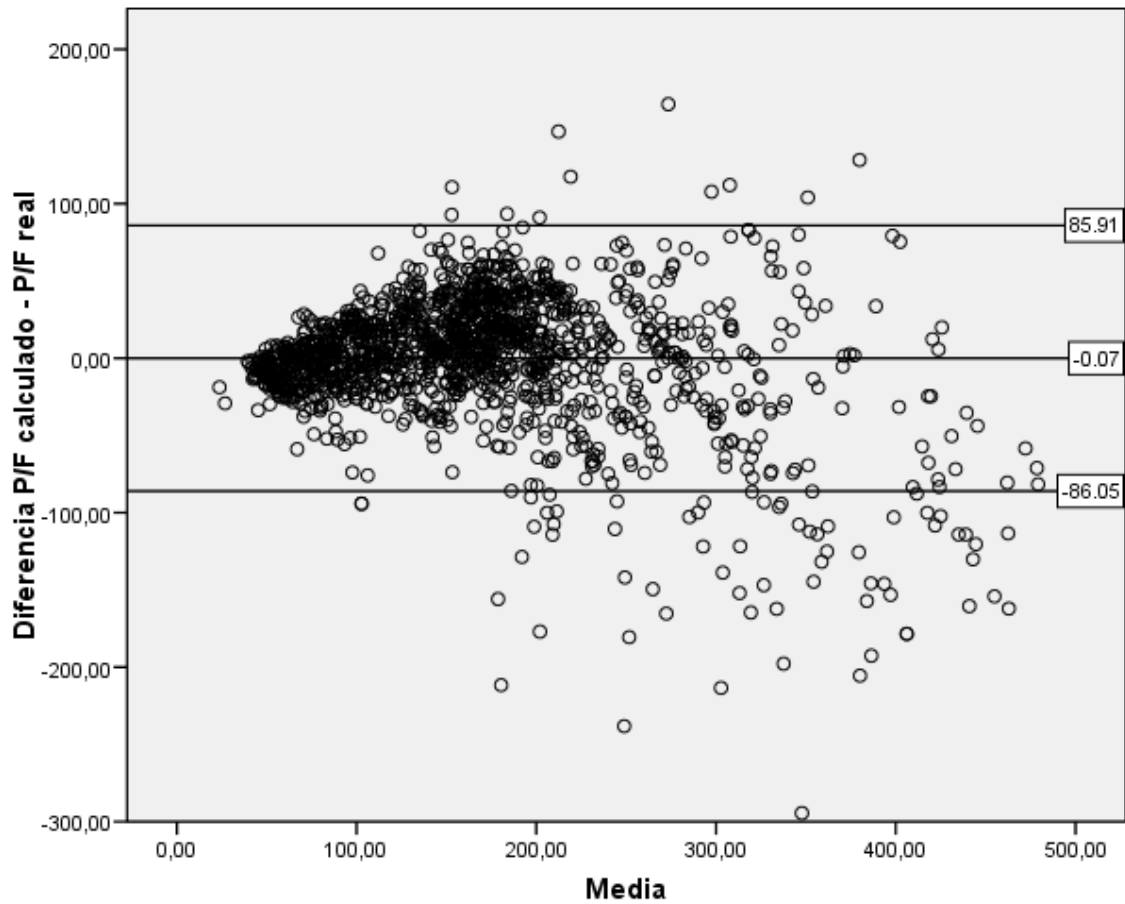


Figura 18. Análisis de Bland-Altman de los valores de índice P/F predicho y real en la primera muestra. Media: -0,07. Límites de acuerdo del 95%: -86,05 a 85,91.

5.2 BLOQUE 2. Validación de las ecuaciones previas en una muestra diferente.

5.2.1 Análisis de la correlación del índice P/F y el índice S/F en la segunda muestra

5.2.1.1 Estadística descriptiva

En la segunda parte del estudio se analizaron 1789 determinaciones en 226 pacientes.

En la tabla 7 se muestran la media, desviación típica y rango de las variables edad, PaO₂, FiO₂, SpO₂, índice P/F e índice S/F.

	Edad (años)	PaO ₂ (mmHg)	SpO ₂ (%)	FiO ₂ (%)	Índice P/F	Índice S/F
Media	3,24	79,1	93,1	44,5	216,4	248,1
Mediana	1,73	76,7	95	40	193,8	237,5
Desviación típica	3,93	23,7	5,5	19,5	117	100,8
Mínimo	0,04	32	58	21	35,7	61
Máximo	16,98	211,8	97	100	647,6	461,9

Tabla 7. Estadística descriptiva de las variables edad, PaO₂, FiO₂, SpO₂, índice P/F e índice S/F.

El índice P/F y el índice S/F mostraron en esta muestra un coeficiente de correlación Rho de Spearman de 0,903 (p<0,0001).

Dentro de nuestra segunda muestra, un 52,8% de las determinaciones (944 de 1789) tenían un índice P/F menor o igual a 200 (criterio hipoxémico de SDRA) y un 78,6% (1406 de 1789) tenían un índice P/F menor o igual a 300 (criterio hipoxémico de LPA).

5.2.1.2 Ecuación de regresión simple

La relación entre los índices S/F y P/F se describió mediante la siguiente ecuación:

$$P/F = (1,023 \times S/F) - 37,337$$

$$p < 0.0001; R = 0.881; R^2 = 0,777.$$

Con los intervalos de confianza al 95% la ecuación es la siguiente:

$$P/F = [(0,997 \text{ a } 1,048) \times S/F] - 44,150 \text{ a } -30,523$$

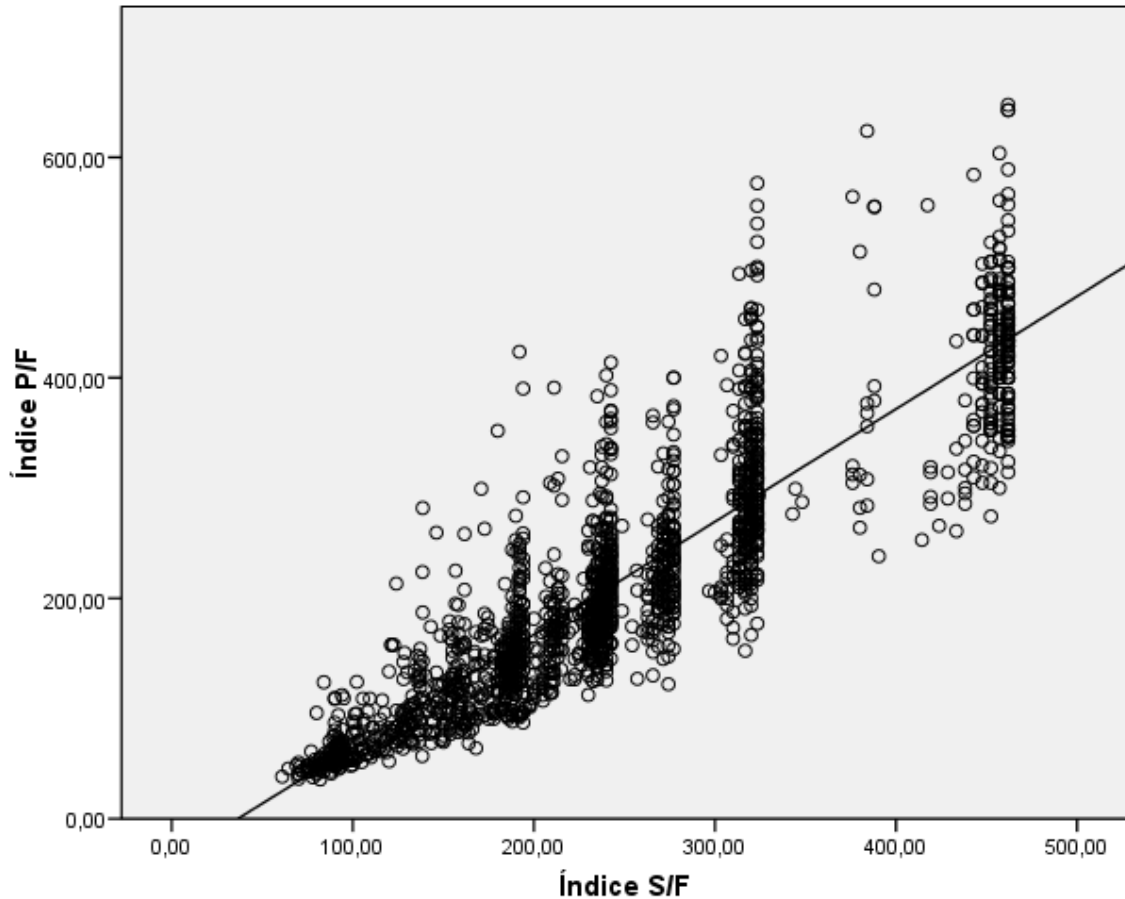


Figura 19. Diagrama de dispersión de los valores de índice P/F y del índice S/F. La línea muestra la relación lineal con mejor ajuste $[P/F = (1,023 \times S/F) - 37,337]$. $p < 0.0001$; $R = 0.881$; $R^2 = 0,777$.

5.2.1.3 Valores corte del índice S/F

Con esta fórmula un índice P/F de 300 correspondió a un índice S/F de 329,8. Un índice P/F de 200 correspondió a un índice S/F de 232.

5.2.1.4 Análisis de la capacidad diagnóstica

El índice S/F para el diagnóstico de un índice P/F menor o igual a 300 obtuvo un área bajo la curva de 0,943 (IC 95%= 0,931 a 0,955; $p < 0,0001$), lo cual significa una excelente capacidad de discriminación. Ver figura 20.

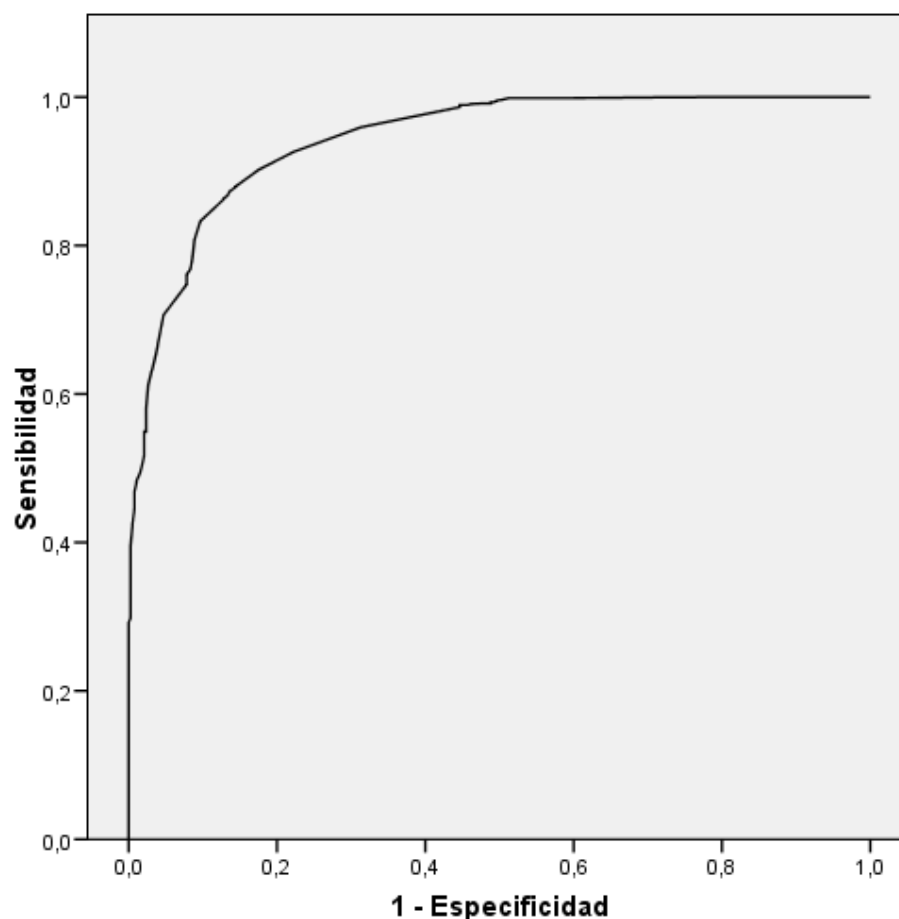


Figura 20. Curva ROC para el índice S/F como prueba diagnóstica de un índice P/F menor de 300 en la segunda muestra.

El valor corte del índice S/F de 329,8 identificó correctamente 1388 de 1406 determinaciones con un índice P/F menor o igual a 300. Esto significó una sensibilidad de 98,7%. Asimismo, identificó 212 de los 383 valores con índice P/F mayor de 300. Esto supuso una especificidad de 55,4%.

El valor de corte óptimo del índice P/F calculado con este modelo fue de 278,1 (correspondiente a un índice S/F de 308,3) y obtuvo una sensibilidad del 87,3% y una especificidad de 86,4% para el diagnóstico de un índice P/F real menor o igual a 300.

El índice S/F para el diagnóstico de un índice P/F menor o igual a 200 obtuvo un área bajo la curva de 0,944 (IC 95%= 0,934 a 0,954; $p < 0,0001$), lo cual significa una excelente capacidad de discriminación. Ver figura 21.

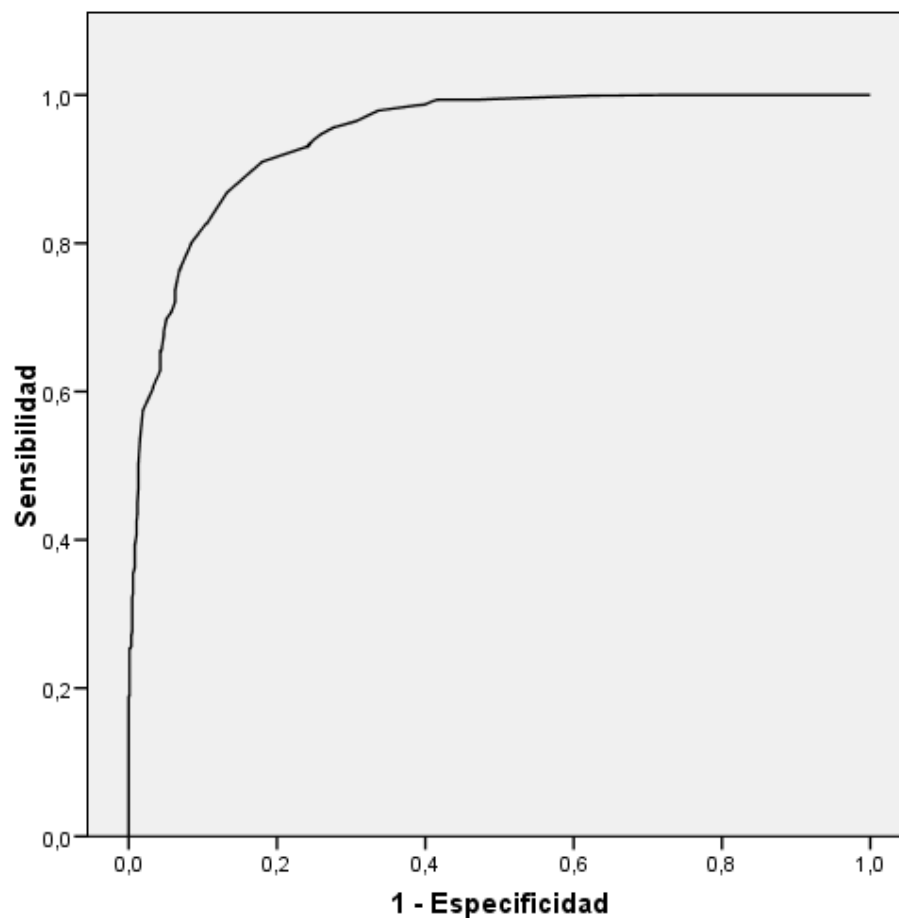


Figura 21. Curva ROC para el índice S/F como prueba diagnóstica de un índice P/F menor de 200 en la segunda muestra.

El valor corte del índice S/F de 232 identificó correctamente 724 de 944 determinaciones con un índice P/F menor o igual a 200. Esto significó una sensibilidad

de 76,7%. Asimismo, identificó 786 de los 845 valores con índice P/F mayor de 200. Esto supuso una especificidad de 93%.

El valor de corte óptimo del índice P/F calculado con este modelo fue de 206,9 (correspondiente a un índice S/F de 238,8) y obtuvo una sensibilidad del 86,9% y una especificidad de 86,7% para el diagnóstico de un índice P/F real menor o igual a 200.

5.2.1.5 *Análisis de Bland-Altman*

El análisis de Bland-Altman mostró una media de las diferencias de 2,29 (IC 95%: -0,27 hasta 4,85). Los límites de acuerdo para dos desviaciones estándar fueron -108,28 y 112,86. El gráfico se muestra en la figura 22.

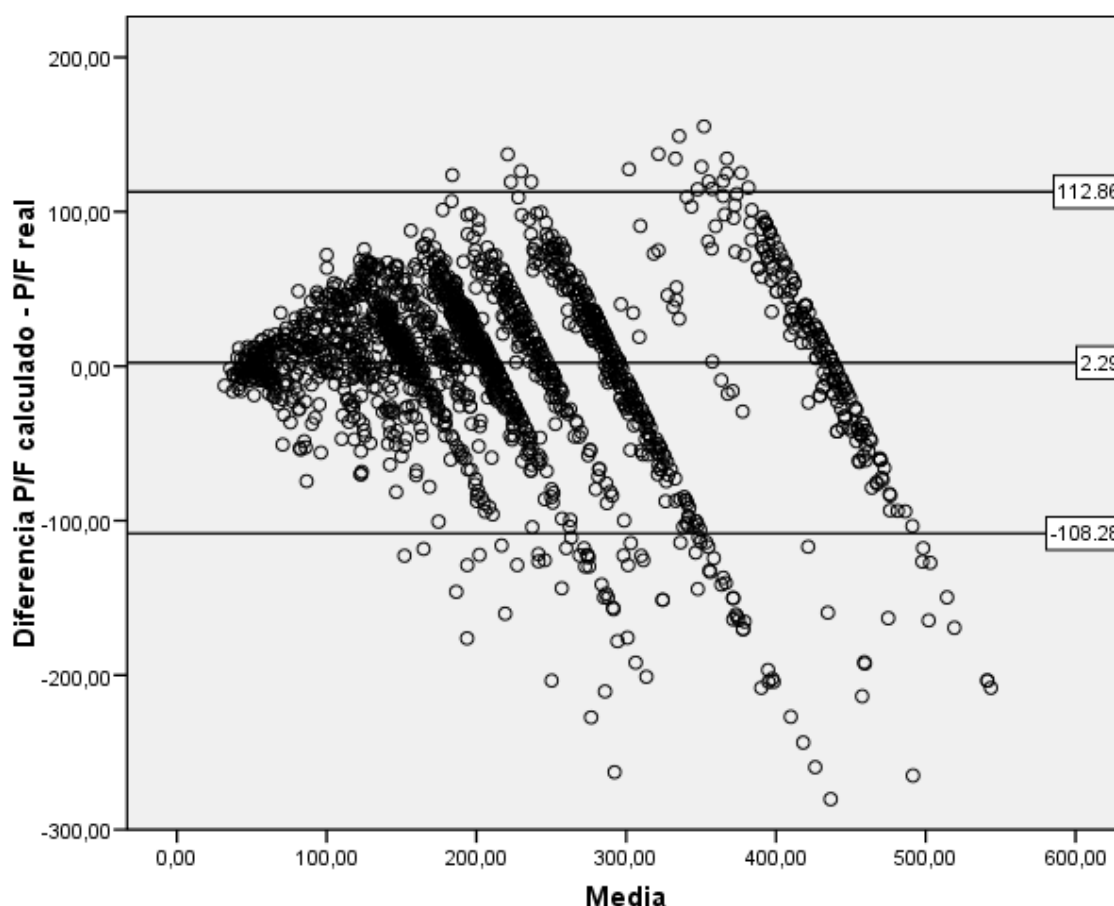


Figura 22. Análisis de Bland-Altman de los valores de índice P/F predicho y real en la segunda muestra. Media: 2,29. Límites de acuerdo del 95%: -108,28 a 112,86.

5.2.2 Validación de la ecuación de regresión lineal simple obtenida en la primera muestra

Se calculó con la primera fórmula obtenida en la primera muestra ($P/F = [1,045 \times S/F] - 41,128$) el valor de índice P/F para cada valor de índice S/F de la segunda muestra.

5.2.2.1 Análisis de la capacidad diagnóstica del índice P/F calculado

El índice P/F calculado con la fórmula obtenida en la primera muestra obtuvo un área bajo la curva de 0,943 (IC 95%= 0,931 a 0,955; $p < 0,0001$), para el diagnóstico de índice P/F menor o igual a 300 en la segunda muestra. Ver figura 23.

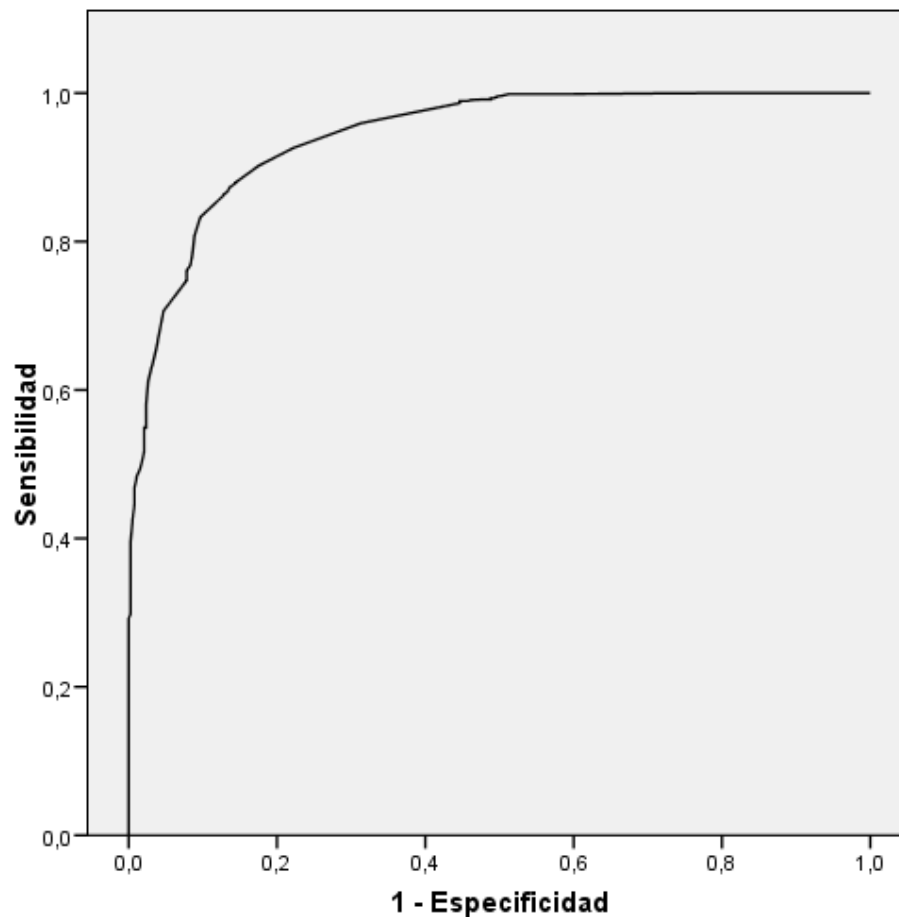


Figura 23. Curva ROC para el índice P/F calculado con la fórmula obtenida en la primera muestra como prueba diagnóstica de un índice P/F menor de 300 en la segunda muestra.

Un valor del índice P/F calculado de 300 (equivalente a un índice S/F de 326,4) obtuvo una sensibilidad de 98,7% y una especificidad de 55,4% para el diagnóstico de un índice P/F real menor o igual a 300.

El valor de corte óptimo del índice P/F calculado fue 281,1 (correspondiente a un índice S/F de 308,4) y obtuvo una sensibilidad de 87,3% y una especificidad de 86,4% para el diagnóstico de un índice P/F real menor o igual a 300.

El índice P/F calculado con la fórmula obtenida con la primera muestra obtuvo un área bajo la curva de 0,944 (IC 95%= 0,934 a 0,954; $p < 0,0001$), para el diagnóstico de un índice P/F menor o igual a 200 en la segunda muestra. Ver figura 24.

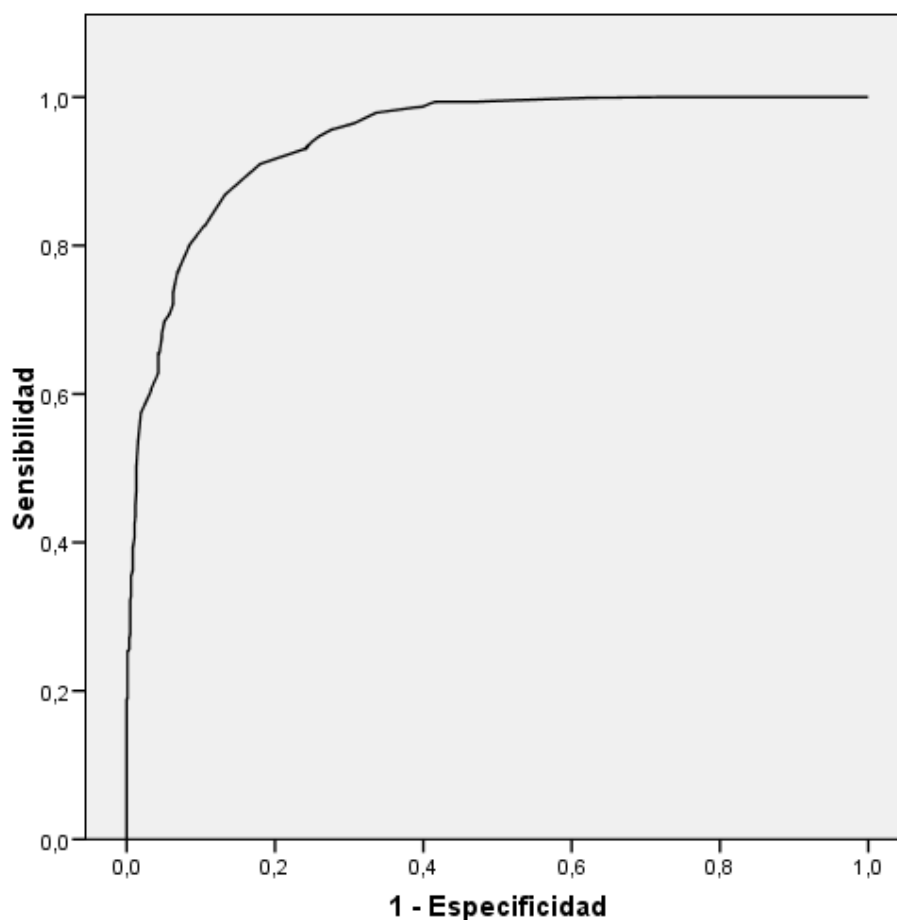


Figura 24. Curva ROC para el índice P/F calculado con la fórmula obtenida en la primera muestra como prueba diagnóstica de un índice P/F menor de 200 en la segunda muestra.

Un valor del índice P/F calculado de 200 (equivalente a índice S/F de 230,7) obtuvo una sensibilidad de 76,5% y una especificidad de 93% para el diagnóstico de un índice P/F real menor o igual a 200.

El valor óptimo de corte del índice P/F calculado fue 208,4 (correspondiente a un índice S/F de 238,8) y obtuvo una sensibilidad de 86,9% y una especificidad de 86,7% para el diagnóstico de un índice P/F real menor o igual a 200.

5.2.2.2 Análisis de la capacidad diagnóstica de los valores corte de índice S/F de la primera muestra

Se utilizaron los valores corte de índice S/F obtenidos en la primera muestra (índice S/F de 326,4 para índice P/F de 300 y índice S/F de 230,7 para índice P/F de 200) para comprobar su capacidad diagnóstica en la segunda muestra.

El valor corte de índice S/F de 326,4 fue capaz de diagnosticar correctamente en la segunda muestra 1388 de 1406 muestras con un índice P/F menor o igual a 300. Esto significó una sensibilidad de 98,7%. Asimismo, identificó 212 de los 383 valores con índice P/F mayor de 300. Esto supuso una especificidad de 55,4%.

El valor corte de índice S/F de 230,7 fue capaz de diagnosticar correctamente en la segunda muestra 722 de 944 muestras con un índice P/F menor o igual a 200. Esto significó una sensibilidad de 76,5%. Asimismo, identificó 787 de los 845 valores con índice P/F mayor de 200. Esto supuso una especificidad de 93,1%.

5.2.2.3 *Análisis de Bland-Altman*

El análisis de Bland-Altman mostró una media de las diferencias de 1,72 (IC 95%: -0,84 hasta 4,23). Los límites de acuerdo para dos desviaciones estándar fueron -108,93 y 112,37. El gráfico se muestra en la figura 25.

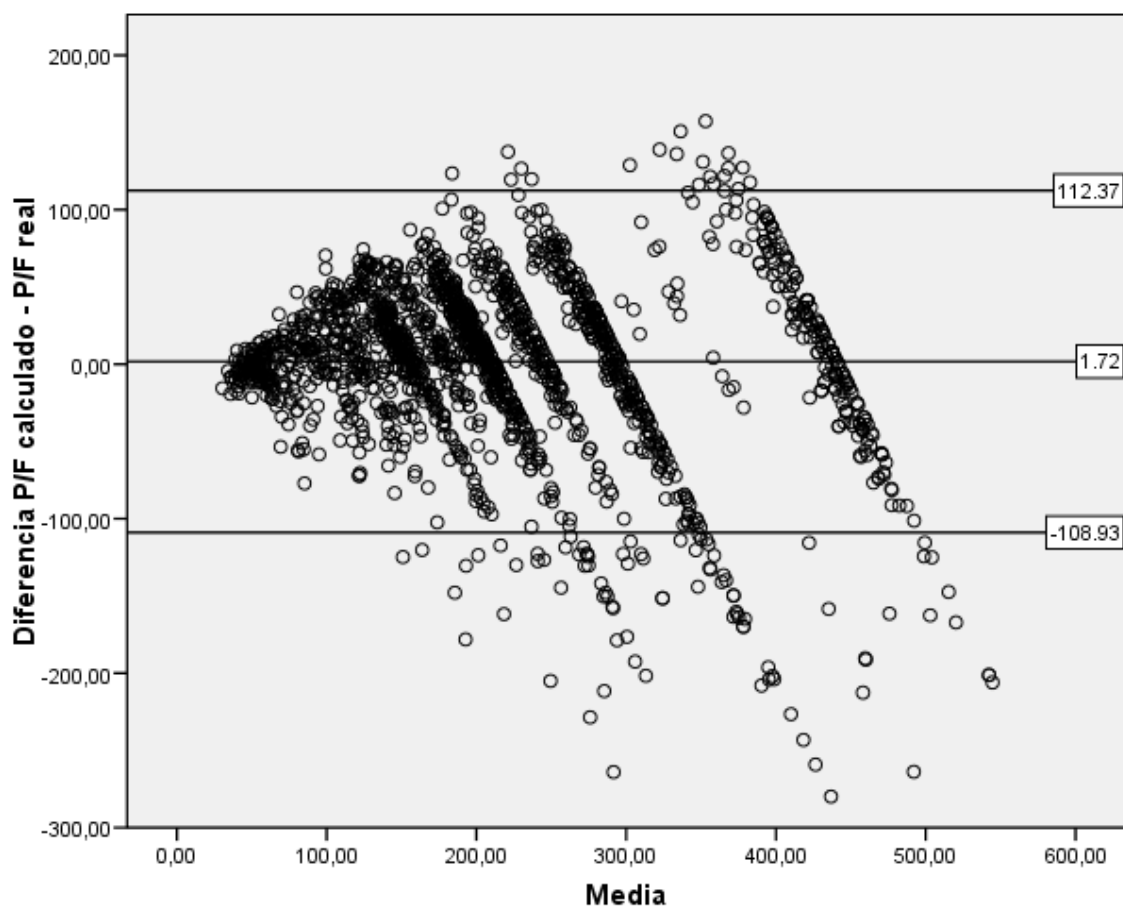


Figura 25. Análisis de Bland-Altman de los valores de índice P/F predicho con la fórmula obtenida en la primera muestra y de índice P/F real en la segunda muestra. Media: 1,72. Límites de acuerdo del 95%: -112,37 a 108,93.

5.2.3 Validación de la ecuación de regresión lineal múltiple que incluye la edad obtenida en la primera muestra

Se calculó con la fórmula obtenida en la primera muestra que incluía la variable edad ($P/F = [1,012 \times S/F] + [3,202 \times \text{Edad}] - 47,607$) el valor de índice P/F para los correspondiente valores de índice S/F y edad de la segunda muestra.

5.2.3.1 Análisis de la capacidad diagnóstica del índice P/F calculado

El índice P/F calculado con la fórmula obtenida con la primera muestra obtuvo un área bajo la curva de 0,942 (IC 95%= 0,930 a 0,954; $p < 0,0001$), para el diagnóstico de índice P/F menor o igual a 300 en la segunda muestra. Ver figura 26.

Un valor del índice P/F calculado de 300 obtuvo una sensibilidad de 96,7% y una especificidad de 62,9% para el diagnóstico de un índice P/F real menor o igual a 300.

El valor de corte óptimo del índice P/F calculado fue 273,8 y obtuvo una sensibilidad de 88,3% y una especificidad de 86,2% para el diagnóstico de un índice P/F real menor o igual a 300.

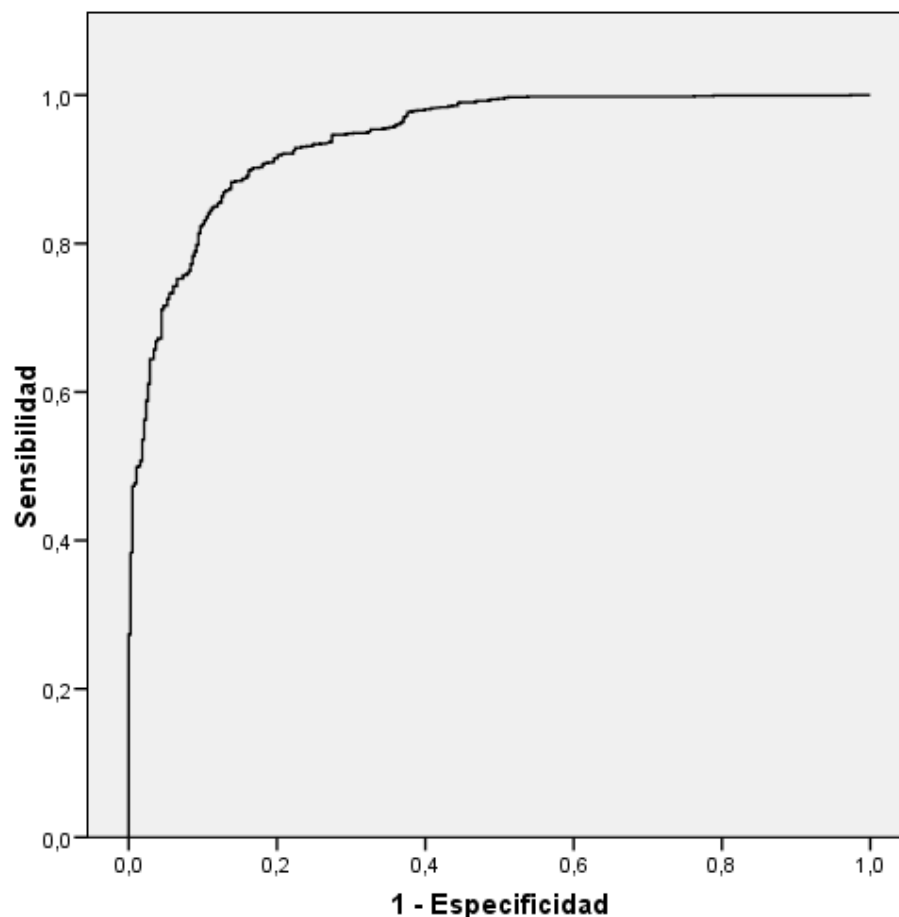


Figura 26. Curva ROC para el índice P/F calculado con la fórmula obtenida en la primera muestra que incluía la variable edad como prueba diagnóstica de un índice P/F menor de 300 en la segunda muestra.

El índice P/F calculado con la fórmula obtenida con la primera muestra obtuvo un área bajo la curva de 0,943 (IC 95%= 0,933 a 0,953; $p < 0,0001$), para el diagnóstico de un índice P/F menor o igual a 200 en la segunda muestra. Ver figura 27.

Un valor del índice P/F calculado menor o igual a 200 obtuvo una sensibilidad de 87,4% y una especificidad de 83,8% para el diagnóstico de un índice P/F real menor o igual a 200.

El valor de corte óptimo del índice P/F calculado fue 196,2 obtuvo una sensibilidad de 83,3% y una especificidad de 90,2% para el diagnóstico de un índice P/F real menor o igual a 200.

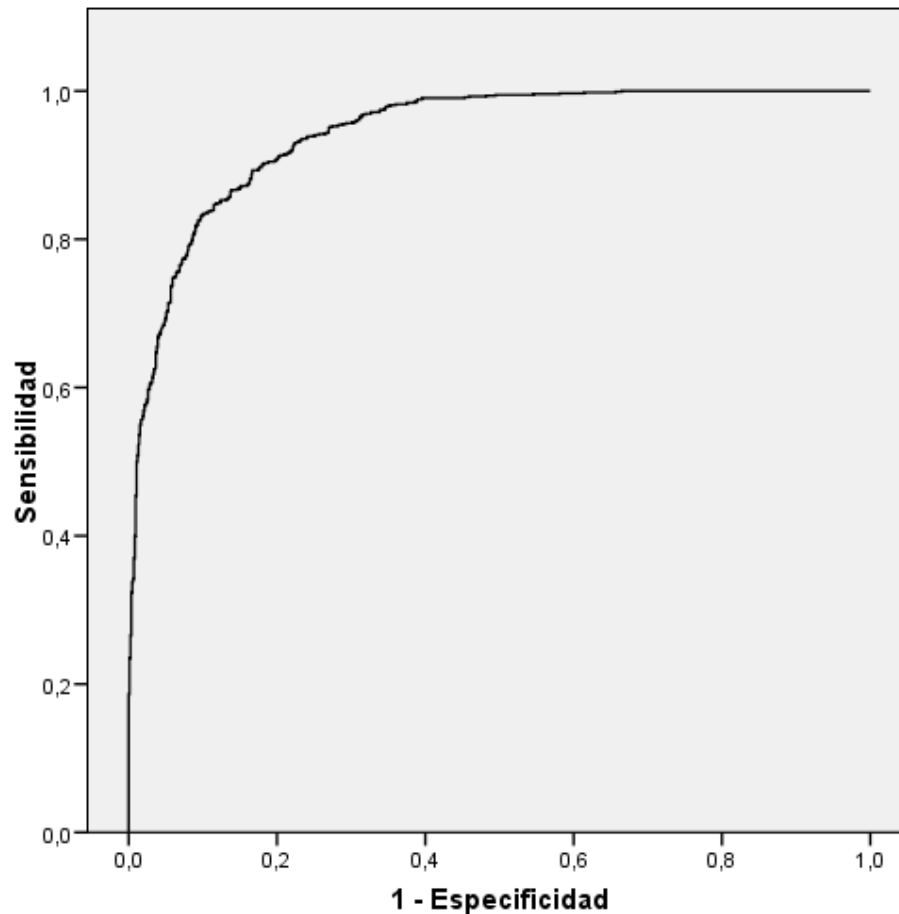


Figura 27. Curva ROC para el índice P/F calculado con la fórmula obtenida en la primera muestra que incluía la variable edad como prueba diagnóstica de un índice P/F menor de 200 en la segunda muestra.

5.2.3.2 *Análisis de Bland-Altman*

El análisis de Bland-Altman mostró una media de las diferencias de -2,58 (IC 95%: -5,13 hasta -0,03). Los límites de acuerdo para dos desviaciones estándar fueron -112,57 y 107,42. El gráfico se muestra en la figura 28.

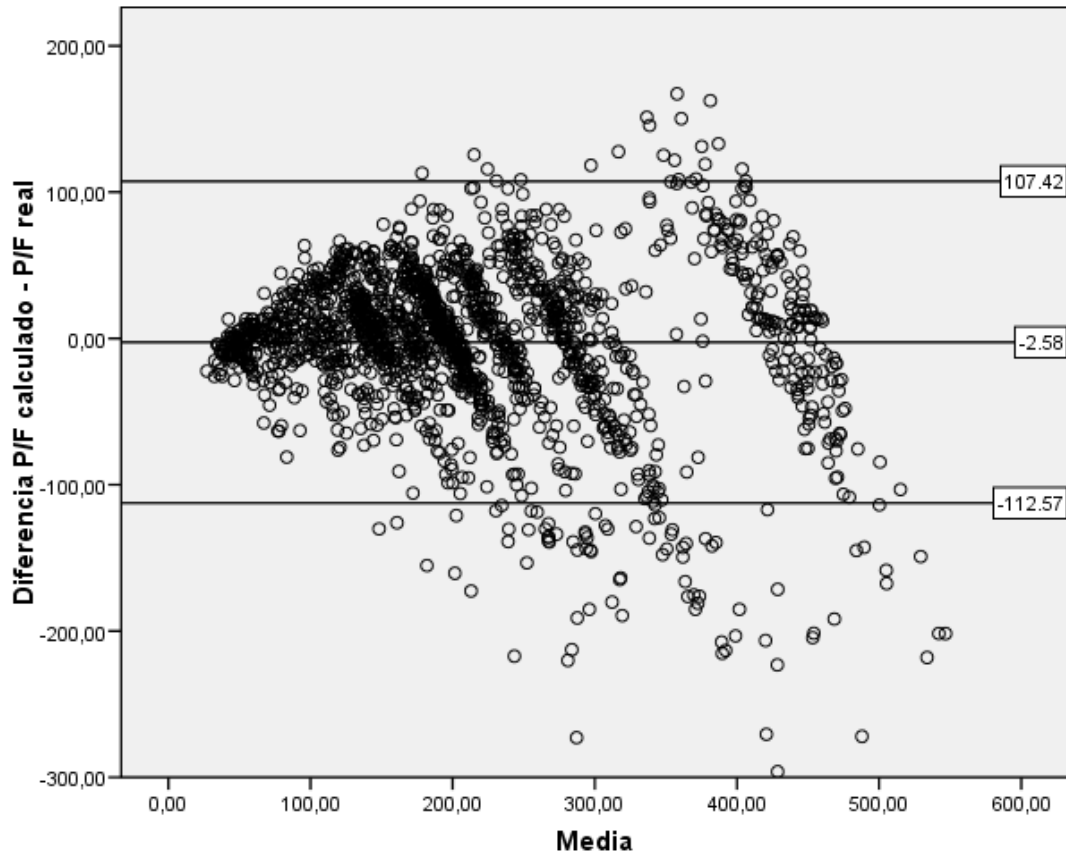


Figura 28. Análisis de Bland-Altman de los valores de índice P/F predicho con la fórmula obtenida en la primera muestra que incluía la variable edad y de índice P/F real en la segunda muestra. Media: -2,58. Límites de acuerdo del 95% -112,57 a 107,42.

En la tabla 8 se muestran resumidos los principales resultados de los bloques 1 y 2.

Fórmula	$P/F = (1,045 \times S/F) - 41,128$	$P/F = (1,064 \times S/F) - 40,636$	$P/F = (0,856 \times S/F) - 23,049$	$P/F = (1,012 \times S/F) + (3,202 \times \text{Edad}) - 47,607$	$P/F = (1,023 \times S/F) - 37,337$	$P/F = (1,045 \times S/F) - 41,128$	$P/F = (1,012 \times S/F) + (3,202 \times \text{Edad}) - 47,607$
Muestra de obtención	Primera	Primera (>6 meses)	Primera (<6 meses)	Primera	Segunda	Primera	Primera
Muestra de validación	Primera	Primera (>6 meses)	Primera (<6 meses)	Primera	Segunda	Segunda	Segunda
R ²	0,767	0,776	0,720	0,788	0,777		
AUC para P/F 300	0,964	0,969	0,837	0,963	0,943	0,943	0,942
AUC para P/F 200	0,936	0,940	0,919	0,939	0,944	0,944	0,943
S/F para P/F 300	326,4	320,1	377,4	100	329,8	326,4	
	99,2	97,8	100		98,7		
	40,4	69	0		55,4		
S/F para P/F 200	230,7	226,2	260,6	93,5	232	230,7	
	83,6	82,5	93,5		76,7		
	87,8	87,2	54,2		93		
P/F calculado 300 para diagnóstico de P/F real 300				98,2		98,7	96,7
				58,6		55,4	62,9
Valor óptimo de P/F calculado para diagnóstico de P/F real de 300	245,1	250,8	212,1	231,7	278,1	281,1	273,8
	91,5	91,3	95,6	89,8	87,3	87,3	88,3
	91,9	93,8	57,1	94,9	86,4	86,4	86,2
P/F calculado 200 para diagnóstico de P/F real 200				89,1		76,5	87,4
				80,6		93	83,8
Valor óptimo de P/F calculado para diagnóstico de P/F real de 200	205,8	210,8	172,8	194,4	206,9	208,4	196,2
	88,7	90,4	77,4	84,8	86,9	86,9	83,3
	84,2	83,8	93,7	87	86,7	86,7	90,2

Tabla 8. Tabla resumen de los principales resultados de los bloques 1 y 2.

5.3 BLOQUE 3. Análisis de la influencia de la PtcCO₂ en la predicción del índice P/F a partir del índice S/F.

5.3.1. Estadística descriptiva

En esta parte del estudio se analizaron las 38 muestras de 7 pacientes de la segunda muestra en las que se encontraba recogido un valor de PtcCO₂.

La media, mediana, desviación típica y valores mínimo y máximo de las variables analizadas se describen en la tabla 9. Dos pacientes tenían menos de 6 meses de vida (17 y 33 días de vida respectivamente el día de su ingreso).

Variables	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Edad (años)	4,4	4,6	3,9	0,06	10,2
PaO ₂ (mmHg)	79,3	76,2	15,5	52	114,9
FiO ₂ (%)	33,8	30	6,3	30	50
SpO ₂ (%)	94,8	95	2	90	97
PaCO ₂ (mmHg)	56,6	56,3	13,2	34,7	84
PtcCO ₂ (mmHg)	59,1	58,5	16,1	22	102
Índice P/F	242,6	224,3	67,2	143	383
Índice S/F	288,3	310	44,3	188	323,3

Tabla 9. Estadística descriptiva de las variables edad, PaO₂, FiO₂, SpO₂, PaCO₂, PtcCO₂, índice P/F e índice S/F.

La patología de estos pacientes se refleja en la tabla 10. Se diagnosticó un SDRA en un paciente.

Paciente	Patología
1	Quilotórax. Atelectasia LSD
2	Neumonía en paciente con DBP
3	LPA postraumática con derrame pleural
4	Neumonía
5	Contusión pulmonar. SDRA
6	Bronquiolitis. Sobreinfección bacteriana
7	Bronquiolitis

Tabla 10. Patología de los pacientes incluidos. LSD: lóbulo superior derecho. DBP: displasia broncopulmonar.

Dentro de esta muestra, un 34,2% de las determinaciones (13 de 38) tenían un índice P/F menor o igual a 200 y un 76,3% (29 de 38) tenían un índice P/F menor o igual a 300.

El índice P/F y el índice S/F mostraron en esta muestra un coeficiente de correlación de Rho de Spearman de 0,844 ($p < 0,0001$).

Se analizó la correlación entre la PaCO₂ y la PtcCO₂ en nuestra muestra. El coeficiente de correlación lineal de Pearson fue 0,816 ($p < 0,0001$).

5.3.2 Ecuación de regresión lineal múltiple

En esta muestra la ecuación de regresión lineal que relaciona el índice P/F y el índice S/F fue:

$$P/F = (1,109 \times S/F) - 77,15$$

$$R = 0,731; R^2 = 0,534; p < 0,0001.$$

Se halló un modelo de regresión lineal múltiple capaz de predecir el índice P/F a partir del índice S/F y ajustado por la PtcCO₂:

$$P/F = (2,518 \times S/F) + (6,094 \times PtcCO_2) - (0,024 \times S/F \times PtcCO_2) - 437,98$$

$$R = 0,801; R^2 = 0,641; p < 0,0001.$$

5.3.3 Valores corte de índice S/F

Con esta ecuación un índice P/F de 200 corresponde a un índice S/F de 253,09 corregido para una PtcCO₂ de 40 mm Hg. Un índice P/F de 300 correspondería con un índice S/F de 317,21 para una PtcCO₂ de 40 mmHg. Los valores de S/F calculados para otros niveles de PtcCO₂ y correspondientes a los límites diagnósticos del índice P/F se muestran en la tabla 11.

Valores de índice S/F según índice P/F y PtcCO ₂		Índice P/F			
		150	200	250	300
PtcCO ₂	25	227,1	253,2	279,3	305,3
	35	223,3	253,1	282,9	312,7
	40	220,9	253	285,1	317,2
	45	218,2	252,9	287,7	322,5
	55	211	252,8	294,5	336,2

Tabla 11. Valores calculados de índice S/F para valores diagnósticos de índice P/F (200 y 300) correspondientes a distintos niveles de CO₂ transcutáneo.

5.3.4 Análisis de la capacidad diagnóstica

A continuación analizamos la capacidad diagnóstica de nuestra ecuación de regresión múltiple ($P/F = (2,518 \times S/F) + (6,094 \times PtcCO_2) - (0,024 \times S/F \times PtcCO_2) - 437,98$).

El área bajo la curva para el diagnóstico de un índice P/F menor de 300 fue 0,858 (p= 0,001; intervalo de confianza al 95%: 0,717 hasta 1) que corresponde a un nivel de discriminación bueno (ver figura 29).

Un valor de índice P/F calculado menor de 283,2 obtuvo una sensibilidad de 89,7% y especificidad del 77,8% para el diagnóstico de un índice P/F real menor de 300.

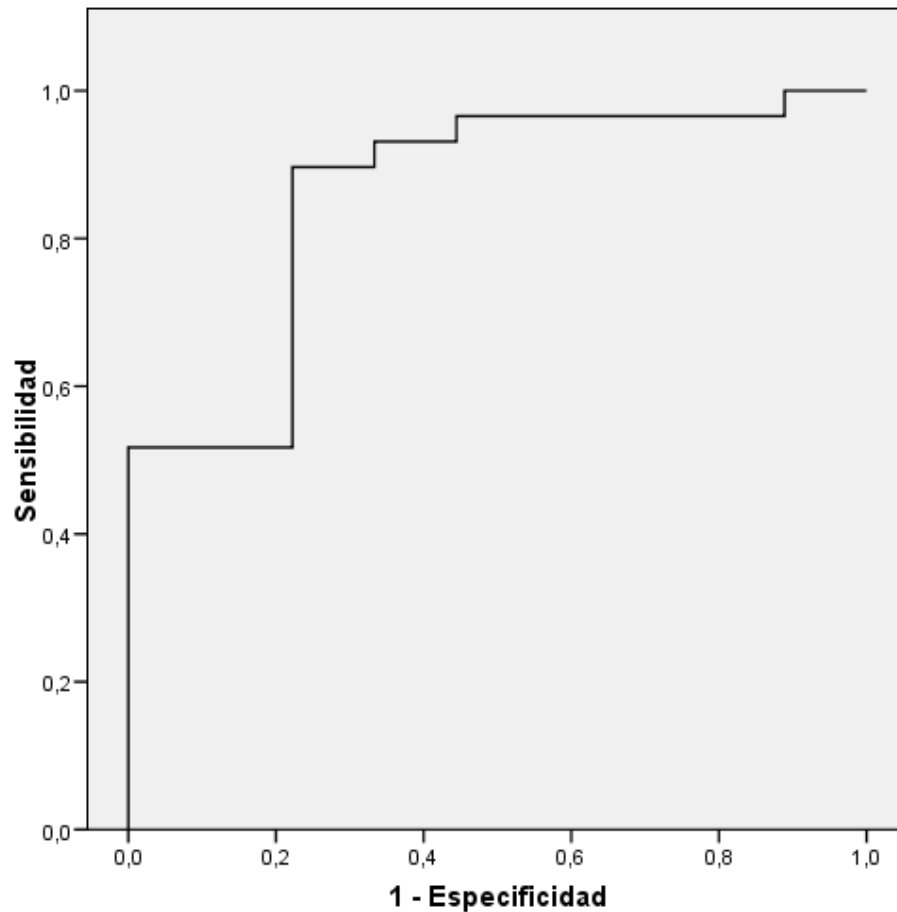


Figura 29. Curva ROC para el índice P/F calculado con la fórmula que incluye la PtcCO_2 como prueba diagnóstica de un índice P/F menor de 300.

El área bajo la curva para el diagnóstico con nuestra fórmula de un P/F menor de 200 fue 0,935 ($p < 0,0001$; intervalo de confianza al 95%: 0,859 hasta 1) que corresponde a un nivel de discriminación excelente (ver figura 30).

Un valor de índice P/F calculado menor de 233,4 obtuvo una sensibilidad de 84,6% y una especificidad del 88,8% para el diagnóstico de un índice P/F real menor de 200.

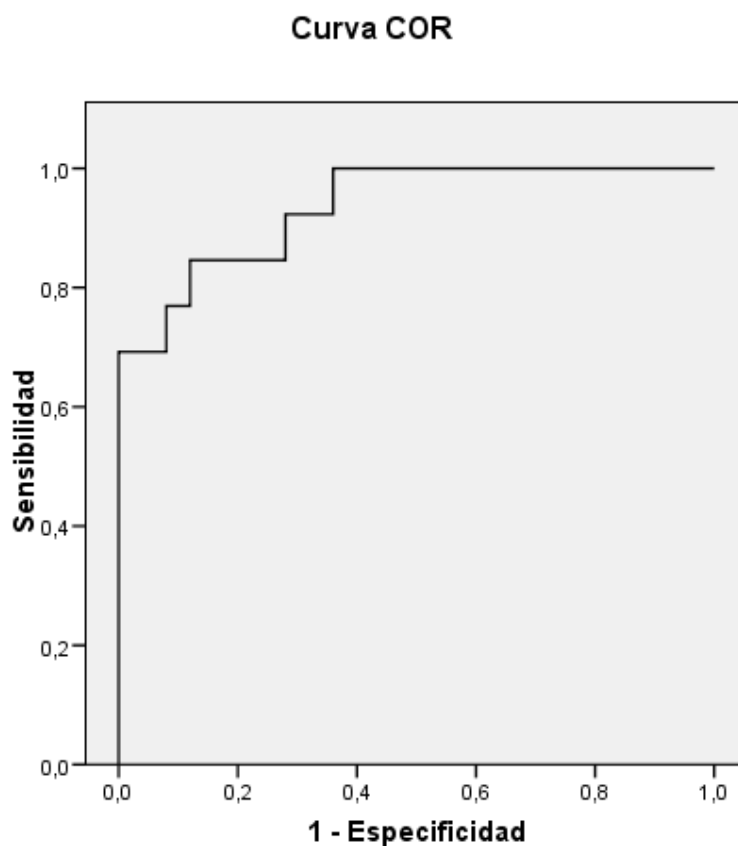


Figura 30. Curva ROC para el índice P/F calculado con la fórmula que incluye la PtcCO_2 como prueba diagnóstica de un índice P/F menor de 200.

5.3.5 Análisis de Bland-Altman

El análisis de Bland-Altman mostró una media de las diferencias de 3,63 (IC 95%: -9,61 hasta 16,87). Los límites de acuerdo para dos desviaciones estándar fueron -76,91 y 84,18. El gráfico se muestra en la figura 31.

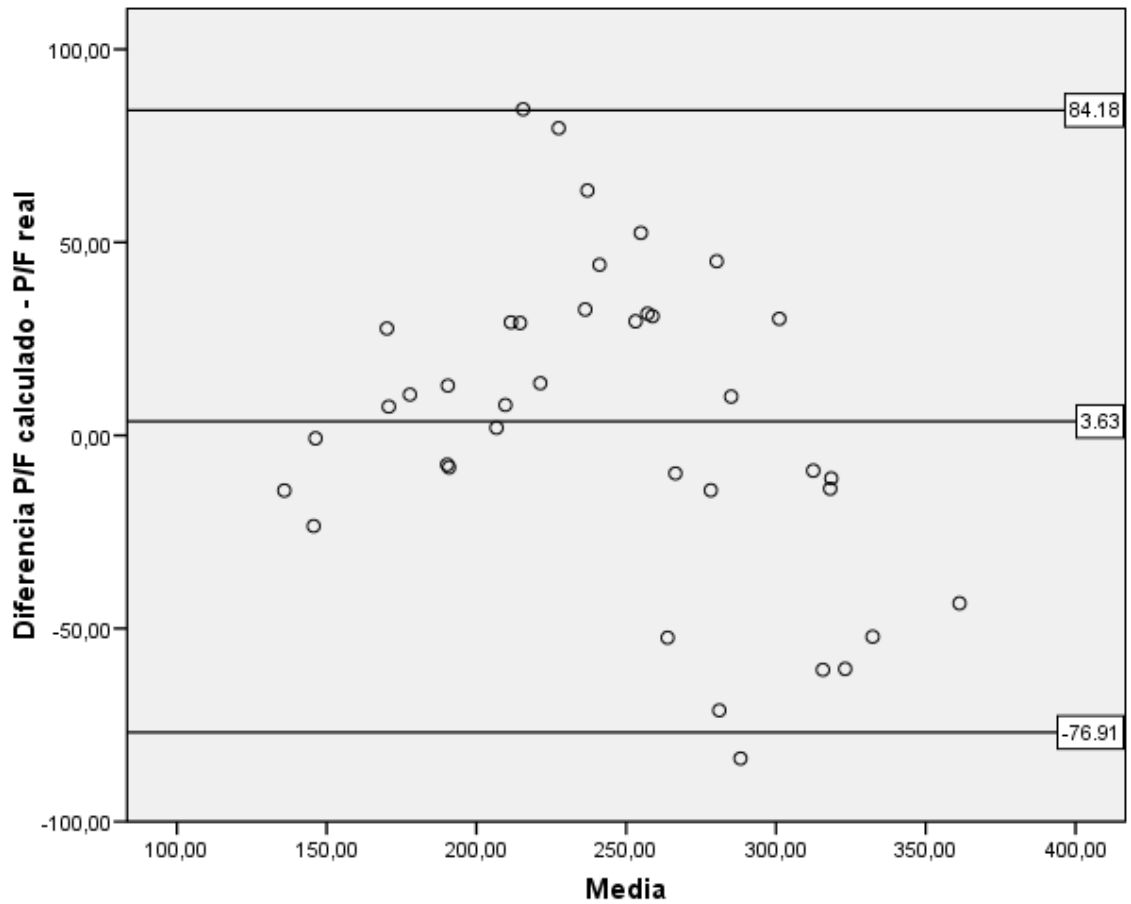


Figura 31. Análisis de Bland-Altman de los valores de índice P/F predicho con la ecuación que incluye la PtcCO_2 y de índice P/F real. Media: 3,63. Límites de acuerdo al 95%: -76,91 a 84,18.

5.4 BLOQUE 4.

5.4.1 Análisis de la fórmula de Khemani et al. en nuestra segunda muestra.

Calculamos con la fórmula de Khemani et al.(61) (Índice S/F= 76 + [0,62 x Índice P/F]) el valor de índice P/F para cada valor de índice S/F de la segunda muestra.

El índice P/F calculado con la fórmula obtenida por Khemani et al. obtuvo un área bajo la curva de 0,943 (IC 95%= 0,931 a 0,955; p<0,001), para el diagnóstico de un índice P/F menor o igual a 300 en nuestra segunda muestra. Ver figura 32. Este valor es idéntico al que demostró la fórmula que nosotros obtuvimos con la primera muestra.

Un valor del índice P/F calculado de 300 obtuvo una sensibilidad de 75,4% y una especificidad de 92,2% para el diagnóstico de un índice P/F real menor o igual a 300.

Nuestra fórmula obtuvo una sensibilidad de 98,7% y una especificidad de 55,4%.

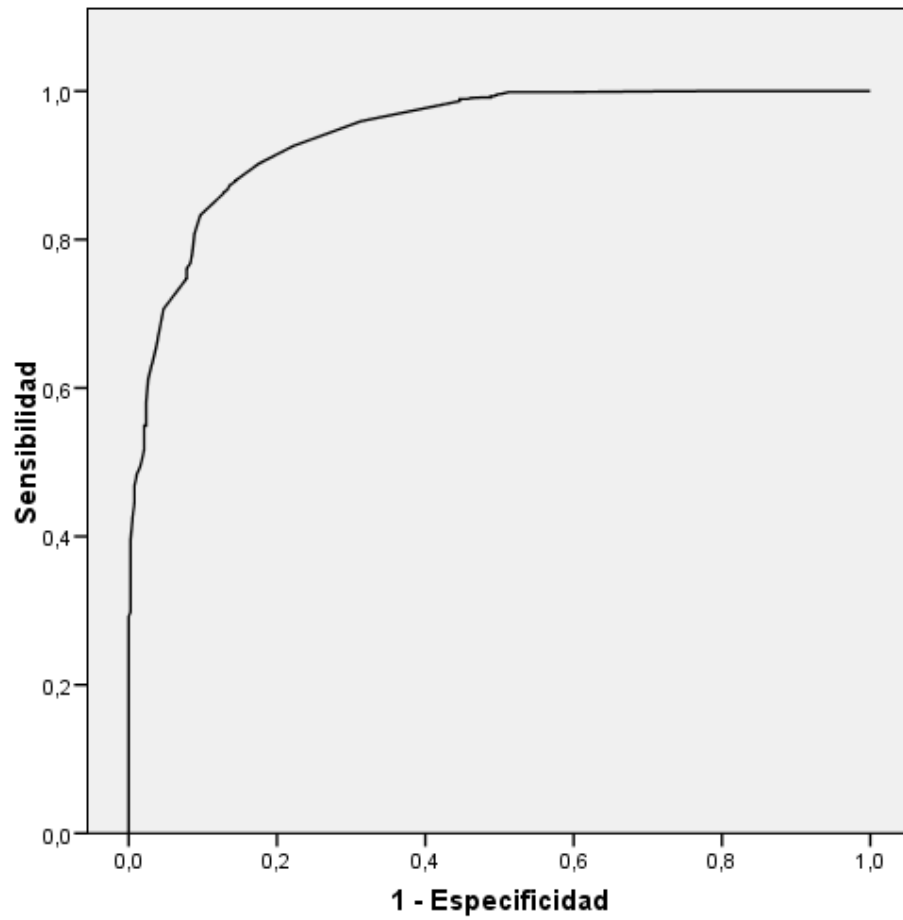


Figura 32. Curva ROC para el índice P/F calculado con la fórmula obtenida por Khemani et al. como prueba diagnóstica de un índice P/F menor de 300 en la segunda muestra.

El índice P/F calculado con la fórmula obtenida por Khemani et al. obtuvo un área bajo la curva de 0,944 (IC 95%= 0,934 a 0,954; $p < 0,001$), para el diagnóstico de un índice P/F menor o igual a 200 en la segunda muestra. Este valor es idéntico al que demostró la fórmula que nosotros obtuvimos con la primera muestra. Ver figura 33.

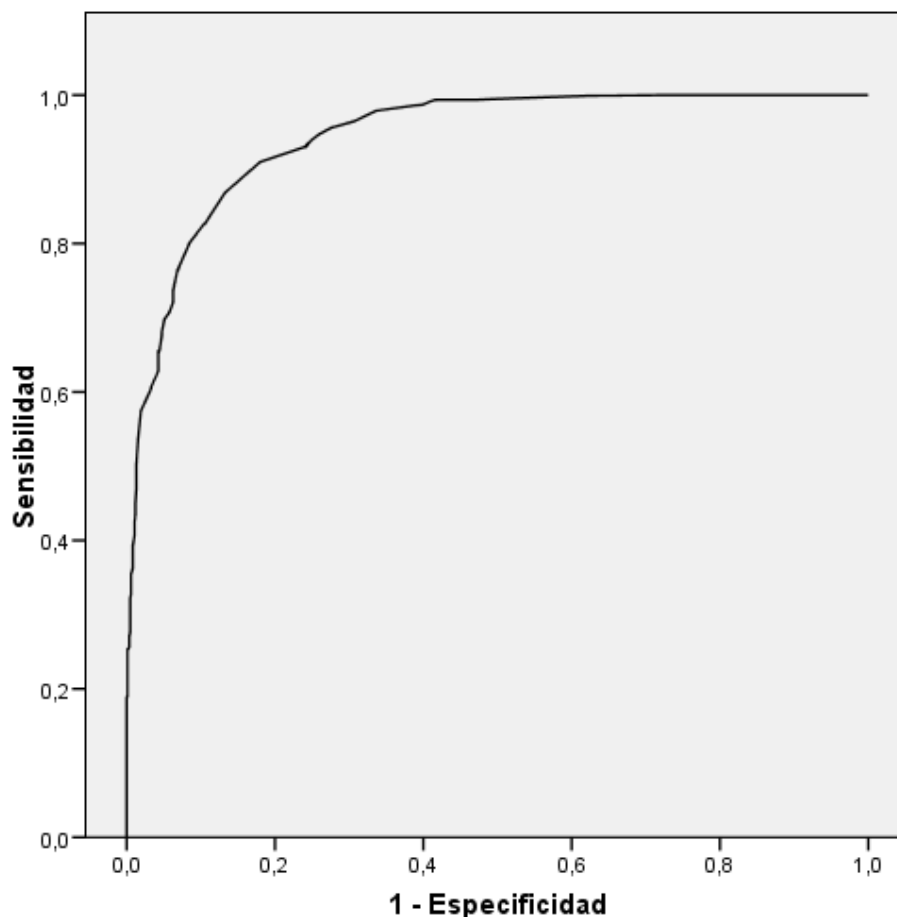


Figura 33. Curva ROC para el índice P/F calculado con la fórmula obtenida por Khemani et al. como prueba diagnóstica de un índice P/F menor de 200 en la segunda muestra.

Un valor de índice P/F calculado de 200 obtuvo una sensibilidad de 63,5% y una especificidad de 95,7% para el diagnóstico de un índice P/F real menor o igual a 200. Nuestra fórmula obtuvo una sensibilidad de 76,5% y una especificidad de 93%.

5.4.2 Análisis de los valores corte de índice S/F de Thomas et al. en nuestra segunda muestra.

Se analizaron en nuestra muestra los valores de corte del índice S/F del estudio de Thomas et al.(62) para el diagnóstico de SDRA y LPA.

Así, el valor de corte del índice S/F de 212 para el diagnóstico de un índice P/F menor de 200 demostró una sensibilidad de 69,8% y especificidad de 94,9%. Nuestro valor corte de índice S/F de 230,7 presentó sensibilidad de 76,5% y especificidad de 93%.

El valor de corte del índice S/F de 253 para el diagnóstico de un índice P/F menor de 300 demostró una sensibilidad de 75% y especificidad 92,2%. Nuestro valor corte de índice S/F de 326,4 presentó sensibilidad de 98,7% y especificidad de 55,4%.

6. DISCUSIÓN

Actualmente en la práctica médica habitual en una UCIP existe una disminución en la agresividad tanto diagnóstica como terapéutica en el manejo del niño críticamente enfermo. Así, en los últimos años hemos visto un aumento en el uso de la ventilación mecánica no invasiva, una disminución en el número y volumen de extracciones sanguíneas y una disminución en la canalización de vías centrales.

En cuanto a la valoración de la oxigenación la determinación en sangre arterial de la PaO_2 ha sido el método clásico para la definición de insuficiencia respiratoria hipoxémica y criterio diagnóstico del SDRA y la LPA. Sin embargo, la disminución de la extracción de gasometrías arteriales y el aumento de la ventilación mecánica no invasiva puede llevar a un infradiagnóstico de estas patologías.

El valor de la PaO_2 es utilizado en los principales índices de gravedad aplicados al niño críticamente enfermo como PIM, PIM II o PRISM(76;77). Sin embargo, en muchos niños admitidos en una UCIP no se determina la PaO_2 y por tanto será un valor perdido. Tanto es así, que en un estudio realizado en adultos, sustituyeron por el índice S/F el valor de índice P/F requerido para calcular el índice SOFA. Comprobaron que existía una buena correlación entre la ambas puntuaciones y que predecían pronósticos similares (78).

En la práctica actual, la SpO_2 constituye el método accesible, continuo y no invasivo de la valoración de la oxigenación. Al analizar la forma de la curva de saturación de la hemoglobina y comprobar que en su zona central la relación entre PaO_2 y SpO_2 es lineal surgió la siguiente hipótesis: el índice S/F puede ser válido como prueba de cribaje en el diagnóstico de SDRA y LPA. Para ello debíamos comprobar la capacidad diagnóstica del índice S/F en comparación al índice P/F.

Anteriormente a la conclusión de este estudio se habían realizado varios trabajos(60-62) que analizaron la relación de los índices P/F y S/F y la capacidad diagnóstica de éste último para SDRA y LPA.

El primero de ellos fue el estudio de Rice et al.(60) publicado en el año 2007. Las principales diferencias con respecto a nuestro trabajo son:

- Se trata de un estudio realizado en adultos.
- Su muestra es mayor que la nuestra (2673 datos en el grupo de derivación y 2031 datos en el grupo de validación).
- Su población de estudio está extraída de un anterior estudio sobre pacientes con SDRA. Debido a ello un elevado porcentaje de los datos (79,7% en el grupo de derivación y 72,6% en el grupo de validación) cumple el criterio hipoxémico de SDRA (índice $P/F < 200$). A su vez, un 96,9% en el grupo de derivación y un 96,1% en el grupo de validación cumplen el criterio hipoxémico de LPA (índice $P/F < 300$). Con lo cual, su muestra es un poco menos heterogénea que la nuestra (SDRA: 74,3% y LPA: 91,1% en el grupo de derivación y SDRA: 52,8% y LPA: 78,6% en el grupo de validación).
- Hallan la ecuación que relaciona el índice P/F con el índice S/F teniendo en cuenta a éste último como variable dependiente. Nosotros lo hemos calculado atribuyendo al índice P/F la cualidad de variable dependiente, pues en la práctica clínica el índice S/F es el valor más accesible y a través de él pretendemos predecir el índice P/F.

A pesar de la diferencias sus principales resultados son similares a los nuestros como podemos ver en la tabla 12.

	Rice et al.	Estudio propio
Ecuación	S/F=64 + (0,84 x P/F) R=0,89	P/F=(1,045 x S/F) - 41,128 R=0,876; R ² =0,767
Tamaño muestra	Derivación 2673 Validación 2031	Derivación 1524 Validación 1789
Valores de índice S/F para los valores de índice P/F de 200 y 300	235 y 315	230,7 y 326,4
Sensibilidad, especificidad y área bajo la curva para el diagnóstico de índice P/F menor de 200	85%, 85% y 0,928	76,5%, 93% y 0,944
Sensibilidad, especificidad y área bajo la curva para el diagnóstico de índice P/F menor de 300	91%, 56% y 0,878	98,7%, 55,4% y 0,943

Tabla 12. Comparación de los principales resultados del estudio de Rice et al. con los de nuestro estudio.

El segundo estudio que analizó la relación del índice P/F y el índice S/F fue el de Khemani et al.(61) publicado en el año 2009. Las principales diferencias con respecto a nuestro trabajo son:

- A pesar de extraer su muestra de niños críticamente enfermos que ingresan en dos UCIP su muestra es menos heterogénea que la nuestra. Así, un 80% en el grupo de derivación y un 72% en el grupo de validación cumplen el criterio hipoxémico de SDRA (índice P/F menor de 200). A su vez, un 94% en el grupo de derivación y un 91% en el grupo de validación cumplen el criterio hipoxémico de LPA (índice P/F menor de 300).

- Su muestra de derivación corresponde a niños que ingresan en una UCIP y su muestra de validación se extrae de otra UCIP diferente. Nosotros en cambio hemos extraído los datos de una sola UCIP utilizando 2 periodos consecutivos como muestras de derivación y validación.
- Al igual que Rice et al.(60) calcularon la ecuación utilizando el índice S/F como variable dependiente, al contrario que en nuestro trabajo.

En la tabla 13 podemos comparar los principales resultados de este estudio con respecto a los nuestros. En primer lugar comprobamos que nuestra ecuación presenta un coeficiente de determinación R^2 superior. Destacamos la diferencia en los valores de índice S/F correspondientes a los valores índice P/F de 200 (201 versus 230,7) y de 300 (263 versus 326,4). Ello puede ser debido a la muestra menos heterogénea en comparación a la nuestra, con la mayoría de los valores de índice P/F por debajo de 300. Los valores de sensibilidad, especificidad y área bajo la curva fueron claramente superiores en nuestro estudio.

	Khemani et al.	Estudio propio
Ecuación	S/F=76 + (0,62 x P/F) R ² =0,61	P/F=(1,045 x S/F) - 41,128 R ² =0,767
Tamaño muestra	Derivación 1298 Validación 1845	Derivación 1524 Validación 1789
Valores de índice S/F para los valores de índice P/F de 200 y 300	201 y 263	230,7 y 326,4
Sensibilidad, especificidad y área bajo la curva para el diagnóstico de índice P/F menor de 200	68%, 84% y 0,850	76,5%, 93% y 0,944
Sensibilidad, especificidad y área bajo la curva para el diagnóstico de índice P/F menor de 300	86%, 47% y 0,792	98,7%, 55,4% y 0,943

Tabla 13. Comparación de los principales resultados del estudio de Khemani et al. con los de nuestro estudio.

El tercer estudio que intentó buscar la predicción del índice P/F a partir del índice S/F fue el estudio de Thomas et al.(62) publicado en el año 2010. Las principales diferencias con respecto a nuestro trabajo son:

- Se trata de una muestra más homogénea, puesto que está extraída de dos estudios multicéntricos simultáneos que analizaban el efecto terapéutico del surfactante (muestra de derivación) y de la ventilación en prono (muestra de validación) en niños y adolescentes con el diagnóstico de LPA. Entre sus resultados no publican qué porcentaje de sus datos cumplen el criterio hipoxémico de SDRA y LPA. Pero la media y desviación típica del índice P/F en sus distintos grupos son muy inferiores a los de nuestras dos muestras.

- El tamaño de las muestras de validación y derivación son más pequeños que los utilizados en nuestro estudio.
- No muestran la ecuación que relaciona los índices P/F y S/F pero según su metodología es calculada de igual modo que Rice et al.(60) y Khemani et al.(61) atribuyendo al índice S/F la cualidad de variable dependiente, al contrario que en nuestro trabajo.

En la tabla 14 podemos comparar los principales resultados del estudio de Thomas et al.(62) en relación a los de nuestro trabajo. En primer lugar, no podemos comparar nuestro coeficiente de determinación R^2 , puesto que Thomas et al. solamente publican el coeficiente de correlación de concordancia que es una generalización del coeficiente de determinación. Este coeficiente toma valores entre -1 y 1, en cambio el coeficiente R^2 solo toma valores entre 0 y 1, por tanto no son comparables.

Los valores de índice S/F correspondientes a los valores de índice P/F de 200 y 300 son inferiores a los encontrados en nuestro trabajo. La mayor diferencia la encontramos en el valor de índice S/F para índice P/F de 300 (253 versus 326,4). Ello puede ser debido a las diferencias en las muestras con valores de índice P/F más heterogéneos en nuestro estudio. Los valores de sensibilidad, especificidad y área bajo la curva para el diagnóstico de índice P/F menor de 200 y 300 son superiores en nuestro estudio.

	Thomas et al.	Estudio propio
Ecuación	Ecuación no publicada Coeficiente de correlación de concordancia = 0,77	$P/F=(1,045 \times S/F) - 41,128$ $R^2=0,767$
Tamaño muestra	Derivación 1159 Validación 648	Derivación 1524 Validación 1789
Valores de índice S/F para los valores de índice P/F de 200 y 300	212 y 253	230,7 y 326,4
Sensibilidad, especificidad y área bajo la curva para el diagnóstico de índice P/F menor de 200	76%, 83% y 0,88	76,5%, 93% y 0,944
Sensibilidad, especificidad y área bajo la curva para el diagnóstico de índice P/F menor de 300	93%, 43% y 0,87	98,7%, 55,4% y 0,943

Tabla 14. Comparación de los principales resultados del estudio de Thomas et al. con los de nuestro estudio

A continuación se comentarán los principales resultados de nuestro estudio por bloques.

6.1 BLOQUE 1:

6.1.1 Análisis de la correlación entre el índice P/F y el índice S/F.

En este bloque analizamos en primer lugar nuestra muestra de derivación. Observamos que en esta muestra la asociación entre el índice P/F y el índice S/F es positiva y fuerte (coeficiente de correlación Rho de Spearman = 0,909).

En los diagramas de caja (figura 3) podemos observar que los valores de índice P/F e índice S/F no siguen una distribución normal debido a la presencia de valores en la parte alta alejados de la media y mediana.

Al analizar el diagrama de dispersión (figura 4) de los valores de índice P/F frente a los valores de índice S/F comprobamos que esos valores altos de índice P/F son los que más se alejan de la recta de regresión lineal. La influencia de estos datos dispares en nuestros resultados probablemente sea escasa por el gran tamaño de nuestra muestra. Estos datos han impedido que los residuos (índice P/F real – índice P/F calculado) tuvieran una distribución normal.

El coeficiente de determinación R² obtenido para esta ecuación (0,767) nos informa que el índice S/F explica casi el 77% de la variabilidad del índice P/F.

En esta muestra y con la ecuación de mejor ajuste, los valores de índice S/F de 326,4 y 230,7 se corresponden a los valores de índice P/F de 300 y 200 respectivamente.

Para el diagnóstico de índice P/F menor de 300, el valor correspondiente de índice S/F mostró una excelente sensibilidad (99,2%) pero con una especificidad más pobre (40,4%). Hay que bajar el valor de índice P/F calculado hasta 245,1 para obtener el punto de corte óptimo para el diagnóstico de índice P/F menor de 300.

Para el diagnóstico de índice P/F menor de 200, el valor correspondiente de índice S/F mostró sensibilidad (83,6%) y especificidad (87,8%) adecuadas.

Tanto en el diagnóstico de índice P/F menor de 300 como menor de 200, la capacidad de discriminación diagnóstica determinada bajo el área de la curva ROC fue excelente (figuras 5 y 6).

En el análisis de Bland-Altman (figura 7) podemos comprobar cómo se salen de los límites de acuerdo para dos desviaciones estándar aquellos valores que anteriormente comentábamos. Son valores en los que el índice P/F real es mayor que el índice P/F

calculado, por ello se sitúan en la parte baja de la gráfica. Y son valores cuya media del índice P/F real y calculado es mayor de 200, debido al valor más alto del índice P/F real.

6.1.2 Estudio de la correlación entre el índice P/F y el índice S/F en función de la edad.

A continuación procedimos al mismo análisis pero subdividiendo la muestra en dos grupos (mayores y menores de 6 meses) con el objetivo de comprobar la influencia de la edad en la predicción del índice P/F a partir del índice S/F. Nuestra hipótesis es que esta influencia se debe a los niveles de hemoglobina fetal que tiene una curva de disociación desplazada hacia la izquierda.

Encontramos dos ecuaciones de regresión lineal diferentes en ambos subgrupos. Los coeficientes de correlación y determinación son ligeramente inferiores en el subgrupo menor de 6 meses (tabla 8). Al analizar los valores corte de índice S/F obtenidos con ambas ecuaciones encontramos que son mayores en el subgrupo menor de 6 meses (377,4 versus 320,1 y 260,6 versus 226,2). Es decir, en este grupo el índice S/F alcanza valores mayores para un mismo nivel de índice P/F, probablemente por su mayor porcentaje de hemoglobina fetal con mayor afinidad por el oxígeno.

Aunque debemos reseñar que en el subgrupo menor de 6 meses un 97,9% de las determinaciones tenían un índice P/F menor o igual a 300. Como consecuencia la ecuación puede ser poco fiable en la predicción del índice P/F cuando éste se acerca a su valor normal (mayor de 300). Así podemos ver como el valor de corte de índice S/F correspondiente a índice P/F de 300 no consigue diagnosticar correctamente a las determinaciones con índice P/F real mayor de 300 y por lo tanto su especificidad es nula.

Este sesgo puede haber ocurrido, aunque en menor medida, en los estudios de Rice et al.(60) y Khemani et al.(61), al estar sus ecuaciones extraídas de muestras con un alto porcentaje de determinaciones con índice P/F menor de 300. Por ello creemos que una ecuación extraída de una población más heterogénea puede mejorar su capacidad de predicción.

6.1.3 Obtención de una ecuación de predicción del índice P/F a partir del índice S/F y la edad.

Por todo lo anteriormente descrito en apartado anterior, decidimos introducir en un modelo de regresión lineal múltiple la variable edad y encontramos una ecuación con un coeficiente de determinación ligeramente mejorado.

Las áreas bajo la curva ROC son excelentes observándose una ligera mejoría en la correspondiente al diagnóstico de índice P/F real menor de 200 (figuras 14 y 16).

La especificidad del valor de índice P/F calculado de 300 para el diagnóstico de índice P/F real menor de 300 es baja (58,6%) y hay que bajar hasta 231,7 para encontrar el punto de corte óptimo con sensibilidad de 89,8% y especificidad de 94,9%.

Sin embargo, destacamos que el valor de índice P/F calculado con esta ecuación de regresión múltiple que obtiene valores de sensibilidad y especificidad óptimos para el diagnóstico de índice P/F real menor de 200 fue 194,4, muy próximo al real.

No hemos podido correlacionar los niveles de hemoglobina fetal con los valores de índice P/F e índice S/F puesto que no es una determinación habitual en la práctica clínica. Es probable que existan otros factores que justifiquen estas diferencias.

6.2 BLOQUE 2: Validación de las ecuaciones previas en una muestra diferente.

6.2.1 Análisis de la correlación entre el índice P/F y el índice S/F en la segunda muestra

En el segundo bloque del estudio utilizamos la ecuación obtenida en la primera muestra para predecir el índice P/F en la segunda muestra. Por ello, en este bloque encontramos los resultados más interesantes y con mayor validez .

Es destacable que, en esta segunda muestra, la proporción de datos con valores de índice P/F menor de 200 y de 300 es menor que en la primera muestra y por supuesto mucho menor que en los estudios de Khemani(61) y Thomas(62). Asimismo comprobamos que la media y mediana del índice P/F en la segunda muestra es mayor que en la primera muestra (tabla 7). Así pues, nuestra ecuación fue obtenida en una muestra más heterogénea que las de estudios previos y tendrá que ser validada en una muestra todavía más heterogénea en cuanto a la distribución de los valores de índice P/F. Esto puede conferir aún mayor validez a nuestros resultados.

Antes de comprobar la validez de la ecuación obtenida en el bloque 1 procedimos a analizar la relación entre el índice P/F y el índice S/F en la segunda muestra.

Primero comprobamos que la correlación lineal entre ambos índices es tan fuerte como en la primera muestra (coeficiente de correlación Rho de Spearman = 0,903).

En el diagrama de dispersión de esta muestra (figura 19) volvemos a observar los mismos datos dispares que en la primera muestra. Son esos valores de índice P/F altos correspondiendo a valores de índice S/F relativamente bajos.

En segundo lugar observamos que la ecuación de regresión lineal obtenida muestra un coeficiente de determinación R^2 (0,777) ligeramente superior al de la primera muestra

(0,767). Es decir, con esta ecuación, el índice S/F explica casi hasta el 78% de la variabilidad del índice P/F.

Sin embargo, los valores corte de índice S/F, sensibilidad, especificidad y área bajo la curva para el diagnóstico de índice P/F menor de 200 y 300 no difieren mucho de los obtenidos con la primera ecuación en la primera muestra. Solamente destacar una ligera mejoría en la discriminación diagnóstica de un índice P/F real menor de 200 y una peor capacidad diagnóstica de un índice P/F real menor de 300 (tabla 8).

6.2.2 Validación en la segunda muestra de la ecuación de regresión lineal obtenida en la primera muestra.

A continuación comprobamos la validez de la ecuación obtenida en la primera muestra analizando su comportamiento con los datos de la segunda muestra.

El área bajo la curva ROC para el diagnóstico de un índice P/F real menor de 300 (0,943) confirma la excelente capacidad de discriminación diagnóstica de nuestra ecuación (figura 23). La sensibilidad (98,7%) con el valor de índice S/F (326,4) correspondiente a índice P/F de 300 es excelente, a costa de perder en especificidad (55,4%). El valor óptimo de índice P/F calculado baja de 300 hasta 281,1 para obtener sensibilidad y especificidad balanceadas.

El área bajo la curva ROC para el diagnóstico de un índice P/F real menor de 200 (0,944) en la segunda muestra es idéntico al obtenido con la misma ecuación pero en la primera muestra (figura 24). Esto confirma la excelente capacidad de discriminación diagnóstica del índice S/F. En este caso la especificidad (93%) es superior a la sensibilidad (76,5%) cuando utilizamos el valor de índice S/F (230,7) correspondiente a índice P/F de 200. Por ello al buscar el punto de corte óptimo de índice P/F calculado éste sube de 200 a 208,4 para obtener una sensibilidad y especificidad balanceadas.

En el análisis de Bland-Altman (figura 25) volvemos a encontrar valores por debajo de los límites de acuerdo para dos desviaciones estándar y con media mayor de 200.

La media de las diferencias es 1,72, es decir que esta ecuación comete un pequeño error sistemático sobrevalorando el índice P/F calculado.

A su vez, en este gráfico comprobamos que el mayor nivel de concordancia entre el índice P/F real y el índice P/F calculado con la ecuación se encuentra cuando la media de ambos valores está por debajo de 200. Es decir, la nube de puntos más compacta y más cercana al valor 0 de diferencia entre ambas medidas lo encontramos para valores bajos de índice P/F. En la práctica clínica es en estos valores dónde más necesitamos que la predicción del índice P/F a través del índice S/F sea óptima. Si así fuese, valores bajos de índice S/F nos indicarán hipoxemia grave y deberemos buscar el resto de criterios de SDRA, que si existen podría llevarnos a un cambio en la modalidad terapéutica y en el pronóstico.

Todos estos datos demuestran la excelente capacidad predictiva del índice S/F utilizando la primera ecuación, incluso a pesar de las diferencias anteriormente comentadas entre la muestra de derivación de dicha ecuación (primera muestra) y la de validación (segunda muestra). Estas diferencias confieren aún mayor validez a la ecuación obtenida en la primera muestra.

6.2.3 Validación en la segunda muestra de la ecuación de regresión lineal múltiple que incluye la edad obtenida en la primera muestra

Por último, en este bloque analizamos la capacidad diagnóstica de la ecuación de regresión lineal múltiple que incluye la variable edad a la predicción del índice P/F a partir del índice S/F.

Los principales resultados son muy similares a los obtenidos con la ecuación de regresión simple (tabla 8). Solamente queremos destacar el valor óptimo de índice P/F calculado para el diagnóstico de índice P/F real menor de 200. Este valor (196,2) es cercanísimo al valor corte de 200, es decir con esta fórmula, un valor de índice P/F calculado de 200 tiene casi la sensibilidad y especificidad óptimas.

6.3 BLOQUE 3: Análisis de la influencia de $PtcCO_2$ en la predicción del índice P/F a partir del índice S/F.

La posible modificación de la correlación entre los índices S/F y P/F por los factores que desplazan la curva de disociación de la hemoglobina no había sido analizada previamente. En la práctica clínica los pacientes con insuficiencia respiratoria presentan grandes variaciones en la PCO_2 . Si no tenemos en cuenta el nivel de CO_2 para valorar la oxigenación con la SpO_2 podemos cometer errores. Así teóricamente en un paciente con hipoventilación que produce hipercapnia la afinidad del oxígeno por la hemoglobina estará disminuida y tendrá una SpO_2 más baja para una misma PaO_2 .

En nuestro trabajo hemos hallado una nueva fórmula introduciendo en el modelo la $PtcCO_2$. Si comparamos el coeficiente de determinación R^2 de las dos ecuaciones (con y sin $PtcCO_2$) en este subgrupo (38 pacientes) podemos comprobar que la ecuación que incluye el valor de $PtcCO_2$ explica un 10,7% mejor la variabilidad del índice P/F (0,534 frente a 0,641).

Con la ecuación calculada en este trabajo, se obtienen unos valores de área bajo la curva ROC, de sensibilidad y especificidad buenos para el criterio diagnóstico de hipoxemia del SDRA ($P/F < 200$) y de LPA ($P/F < 300$) (figuras 29 y 30). Lo cual indica que podría ser útil como prueba de cribado o índice de sospecha de índice P/F patológico.

Queremos destacar que tanto las ecuación de regresión lineal simple y la múltiple (incluyendo la edad) obtenidas en la primera muestra como la ecuación obtenida por Khemani y col. son más sencillas al no precisar un monitor de P_{tcCO_2} .

El principal inconveniente fue el escaso número de datos que incluían un valor simultáneo de P_{tcCO_2} lo cual nos ha impedido validar dicha ecuación en una muestra diferente. Nuestra muestra es muy pequeña debido al gran número de muestras no incluidas por la escasa utilización de la monitorización simultánea de la P_{tcCO_2} y la P_{aCO_2} en la UCIP objeto de estudio. Otra limitación de este bloque del trabajo fue el rango estrecho de valores de F_{iO_2} (entre 30 y 50%). Ello probablemente es debido al pequeño tamaño de la muestra. Por lo que habría que confirmar la correlación en una muestra con más variabilidad en este aspecto.

Sin embargo esta parte del trabajo constituye la primera aproximación al análisis de la P_{tcCO_2} como modificador de la predicción del índice P/F a partir del índice S/F y sirve de base para futuros estudios que validen una fórmula con mayor valor predictivo.

Otros factores como la temperatura, el pH o el 2,3-DPG que influyen en la curva de disociación de la hemoglobina, no se han analizado en este trabajo, unos por su carácter más estable y otros por ser su medición invasiva.

6.4 BLOQUE 4:

6.4.1 Análisis de la fórmula de Khemani et al. en nuestra segunda muestra.

En esta última parte comprobamos la capacidad diagnóstica de la fórmula de Khemani et al.(61) en nuestra segunda muestra. Comprobamos que el área bajo las curvas COR para el diagnóstico de un índice P/F menor de 200 y 300 son similares (figuras 32 y 33). El valor de índice P/F calculado de 300 con la fórmula de Khemani obtiene peor sensibilidad y mejor especificidad que nuestra ecuación para el diagnóstico de un índice

P/F real menor de 300 en la segunda muestra. Sin embargo, la ecuación de Khemani obtiene menor sensibilidad y peor especificidad que la nuestra para el diagnóstico de un índice P/F real menor de 200.

6.4.2 Análisis de los valores corte de índice S/F de Thomas et al. en nuestra segunda muestra.

Algo similar ocurre al comparar nuestros datos con los del estudio de Thomas et al.(62). En comparación con los valores de corte de índice S/F obtenidos en dicho estudio los nuestros obtienen mejor sensibilidad y peor especificidad para el diagnóstico de índice P/F real menor de 300 y mejor sensibilidad con parecida especificidad para el diagnóstico de índice P/F real menor de 200.

6.5 UTILIDAD PRÁCTICA DE LA PREDICCIÓN DEL ÍNDICE P/F A TRAVÉS DEL ÍNDICE S/F

El SDRA tiene una frecuencia baja en la población pediátrica, entre 2 y 3 casos por cada 100.000 niños y año(12;13), pero su reconocimiento precoz es fundamental. Disponer de un índice fiable, fácil de monitorizar y no invasivo que sea capaz de predecir un índice P/F menor de 200 puede servir como punto de sospecha inicial para el diagnóstico de un SDRA (P/F menor o igual a 200, infiltrados pulmonares bilaterales y ausencia de fallo cardiaco izquierdo). En el momento actual la utilización de la VNI en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria es cada vez más frecuente. En el paciente con VNI habitualmente no disponemos de una vía arterial y valoramos su oxigenación de manera no invasiva (SpO_2). En esta situación predecir el índice P/F a partir del índice S/F con la mayor fiabilidad posible puede permitir reconocer un SDRA precozmente. En ese caso la retirada de la VNI y la aplicación de la VMC con una estrategia de

protección pulmonar puede conllevar una disminución en la mortalidad(23;42). Sin embargo, queremos remarcar que la oxigenación no es el único parámetro a considerar en la decisión de instaurar o mantener la VNI. Existen datos clínicos (tipo de insuficiencia respiratoria, edad, peso, puntuación de gravedad, evolución de frecuencia respiratoria y frecuencia cardiaca, patología de base)(40;42) probablemente más importantes que los obtenidos a partir de parámetros analíticos. Aún así, en determinados pacientes con alto riesgo de fracaso (IRA tipo 1 y en particular con SDRA)(40;45) se hace imprescindible contar con métodos objetivos que nos orienten hacia la posibilidad de fracaso y la necesidad de aumentar el nivel de monitorización con una gasometría arterial.

6.5.1 Propuesta de protocolo de manejo del índice S/F en la práctica clínica

La principal utilidad del índice S/F en la práctica clínica la encontramos en el manejo del paciente con insuficiencia respiratoria tipo I o hipoxémica.

Hemos elaborado un algoritmo del manejo del paciente con IRA tipo I sustituyendo el índice P/F por el índice S/F como variable clasificadora (ver figura 34).

Antes de clasificar a un paciente como insuficiencia respiratoria hipoxémica debemos valorar la existencia de shunt derecha-izquierda a nivel extrapulmonar como el foramen oval permeable. El foramen oval abierto es una componente fundamental de la circulación en la vida fetal. Después del nacimiento cierra espontáneamente, pero hasta en un 35% de la población menor de 10 años permanece permeable(79). En estos niños, en el contexto de una patología pulmonar que desencadene cierto grado de hipertensión pulmonar se puede establecer un shunt intracardiaco derecha-izquierda. Este cortocircuito tendrá como consecuencia hipoxemia. Por lo tanto, este factor puede provocar el error de clasificar como IRA hipoxémica a un paciente con patología

pulmonar no hipoxémica (IRA tipo II) o en el caso de IRA tipo I aumentar su gravedad (índice P/F e índice S/F más bajos).

Inicialmente debemos clasificar a estos paciente según el grado de hipoxemia. Así, diferenciaremos aquellos que tengan una hipoxemia grave (índice P/F menor de 200). Para ello utilizaremos el valor de índice S/F correspondiente según nuestra fórmula (Índice P/F = $(1,045 \times \text{Índice S/F}) - 41,128$), es decir 230,7. También podremos utilizar el valor de corte índice P/F calculado con sensibilidad y especificidad óptimas para el diagnóstico de índice P/F real de 200, es decir 208,4. Para simplificar su recuerdo y utilización proponemos redondear dichos valores a 230 y 210 respectivamente.

Si nuestro paciente está por debajo de estos valores deberemos sospechar hipoxemia grave y buscar el resto de criterios diagnósticos de SDRA.

Si cumple los criterios diagnósticos de SDRA y el índice S/F es menor de 180 (valor redondeado correspondiente a índice P/F de 150) deberemos iniciar VMC con una estrategia de protección pulmonar, puesto que es la única intervención terapéutica que ha demostrado disminuir la mortalidad y morbilidad en este grupo de pacientes(23).

Si el paciente presenta los criterios diagnósticos de SDRA pero el índice S/F está por encima de 180 se puede valorar la utilización de VNI, pero éste será un paciente de alto riesgo de fracaso y necesidad de intubación. Deberemos reevaluar a la hora de instauración de la VNI y si entonces el índice S/F está por debajo de 205 (valor redondeado correspondiente a índice P/F de 175) deberemos cambiar a VMC optimizada. Ello se debe a que éste valor de índice P/F a la hora de utilización de VNI en pacientes con SDRA ha demostrado ser factor predictor de fracaso y necesidad de intubación(43).

Si el paciente presenta hipoxemia grave (índice S/F < 230) pero no presenta el resto de criterios de SDRA se puede instaurar tratamiento con VNI, pero éste será un paciente de

alto riesgo de fracaso por lo que debemos reevaluar en las primeras horas comprobando los parámetros de eficacia de VNI: descenso de la frecuencia respiratoria, aumento del volumen corriente, descenso de la FiO₂ y por tanto aumento del índice S/F. Si no hay mejoría deberemos valorar cambio a VMC.

Si el paciente no presenta hipoxemia grave se instaurará VNI si no hay otra condición que lo contraindique. La monitorización y la reevaluación aquí también es obligada puesto que debemos recordar que la insuficiencia respiratoria tipo I es un factor independiente de fracaso de la VNI(40).

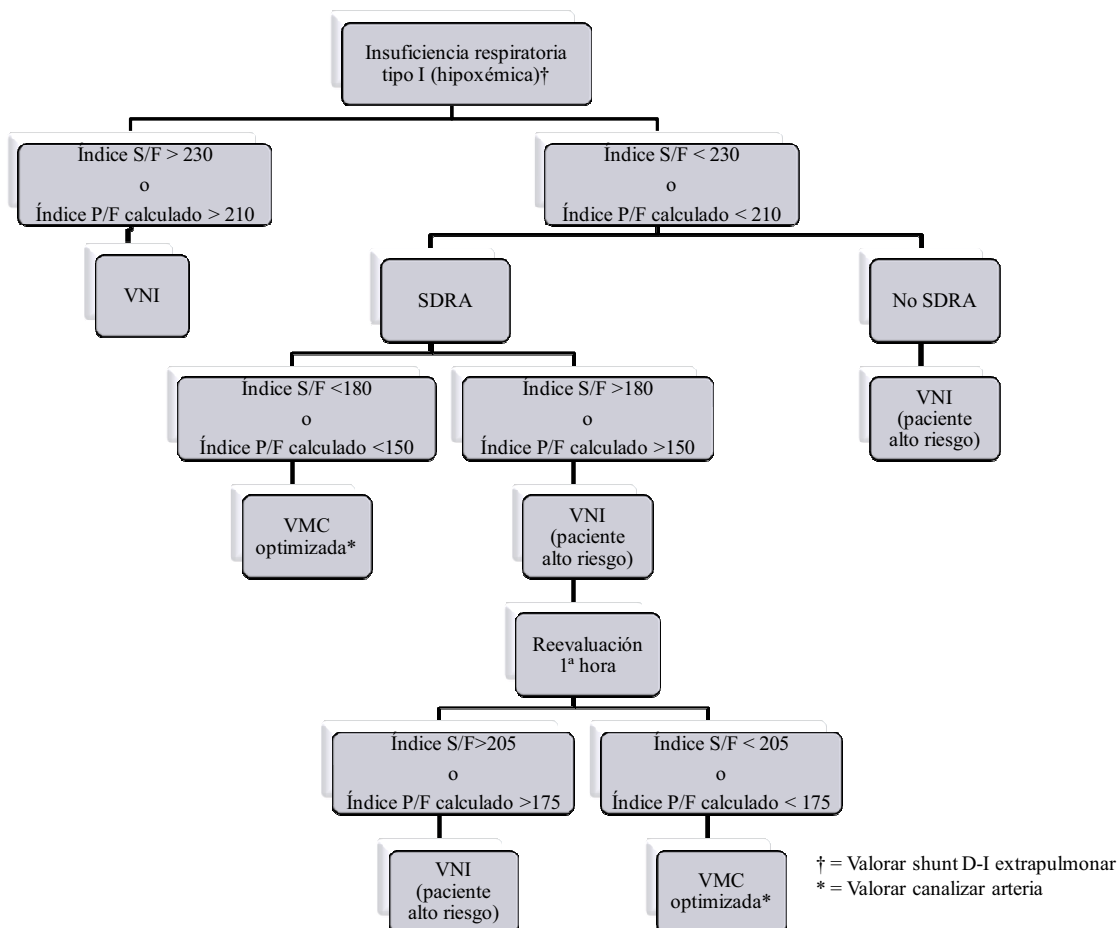


Figura 34. Propuesta de algoritmo de manejo clínico del paciente con insuficiencia respiratoria tipo I o hipoxémica.

A continuación utilizando como base el algoritmo de análisis de fracaso de la VNI en la IRA tipos I y II publicado en la segunda edición del libro “Ventilación no invasiva en

Pediatría”(48) introducimos los valores de índice S/F e índice P/F calculado de nuestro estudio (ver figura 35). De esta forma obtenemos una herramienta diagnóstica, pronóstica y de manejo terapéutico no invasiva, al no precisar la realización de una gasometría arterial para su utilización. Aún así debe valorarse su realización si sospechamos SDR con índice S/F menor de 180 (equivalente a índice P/F menor de 150). En ese caso, si se decide paso a ventilación mecánica invasiva debe valorarse la canalización de vía arterial para realización de gasometrías arteriales.

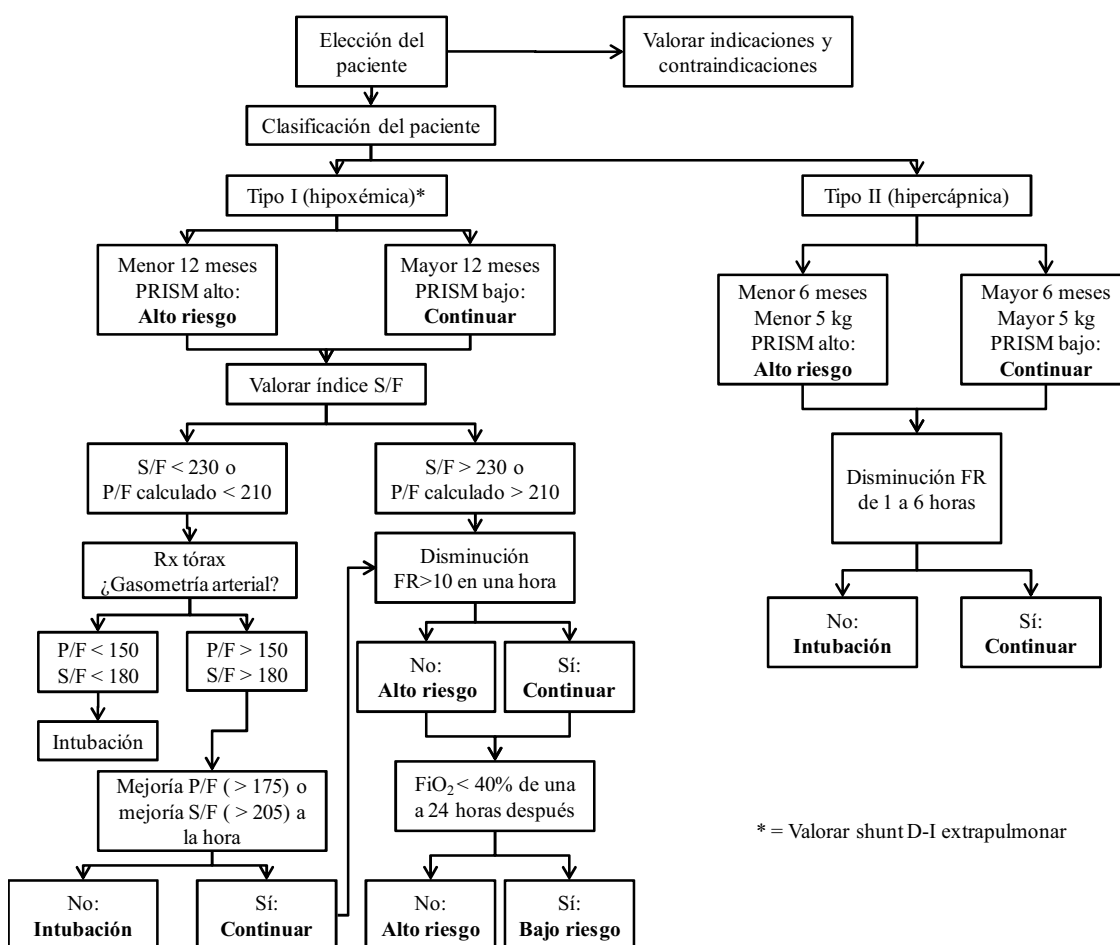


Figura 35. Propuesta de algoritmo de análisis de fracaso de la VNI en IRA tipos I y II. FR: frecuencia respiratoria; Rx tórax: radiografía tórax; PRISM: Riesgo de mortalidad pediátrica (Pediatric Risk of Mortality).

6.6 LIMITACIONES Y FORTALEZAS

6.6.1 Limitaciones generales del estudio

En primer lugar, aunque los datos fueron recogidos de manera prospectiva en el momento de la realización de la gasometría arterial, el análisis de los mismos fue retrospectivo. Si la forma de la curva de SpO_2 no era adecuada por movimiento del paciente o del transductor es posible que el valor de la SpO_2 no se correspondiera con la SpO_2 real.

En segundo lugar, hemos utilizado como muestras de derivación y validación los datos de una sola UCIP durante dos periodos consecutivos. Esta metodología confiere validez interna a nuestros resultados pero impide demostrar la validez externa de nuestra ecuación. Por ello sería necesario demostrar la validez diagnóstica del índice S/F con nuestra fórmula en diferentes UCIP mediante un estudio multicéntrico.

6.6.2 Fortalezas del estudio

Nuestras muestras, tanto la primera (derivación) pero sobre todo la segunda (validación) son más heterogéneas que las de estudios previos. Es decir, el porcentaje de datos con valores de índice P/F menor de 300 y de 200 es menor que en los estudios de Rice et al.(60), Khemani et al.(61) y Thomas et al.(62). A su vez tanto la media como desviación típica del índice P/F de nuestras muestras es mayor que las de estos estudios. Ello confiere una mayor validez a nuestros resultados y disminuye el probable sesgo al calcular la ecuación de regresión sobre datos con menor variabilidad.

Hemos analizado por primera vez la modificación de la predicción del índice P/F a través del índice S/F en función de la edad. Hemos comprobado que la predicción no es igual si comparamos a los pacientes mayores de 6 meses y menores de 6 meses. Creemos que este efecto es debido al porcentaje significativo de hemoglobina fetal en

los pacientes menores de 6 meses. Así estos pacientes tienen valores de índice S/F correspondientes a índice P/F de 200 y 300 más altos por la mayor afinidad por el oxígeno de la hemoglobina fetal. Por último, hemos comprobado que una ecuación de regresión múltiple con las variables índice S/F y edad es capaz de mejorar ligeramente la predicción del índice P/F.

Este trabajo constituye el primer estudio que incluye la PtcCO_2 como modificador de la predicción del índice P/F a partir del índice S/F. A pesar de la escasa muestra, confirmamos nuestra hipótesis de que mejora la predicción del índice P/F a partir del índice S/F. Esta parte del trabajo sirve de base para futuros estudios que validen una fórmula con mayor valor predictivo en una muestra mucho mayor.

7. CONCLUSIONES

1. El índice S/F obtuvo una excelente correlación con el índice P/F en las muestras de derivación y validación.
2. El índice S/F demostró una excelente capacidad de discriminación para el diagnóstico de índice P/F menor de 200 y 300.
3. Con la ecuación de predicción ($P/F = (1,045 \times S/F) - 41,128$) un índice P/F de 200 y 300 corresponde a un índice S/F de 230,7 y 326,4 respectivamente.
4. La edad es un factor modificador independiente de la predicción del índice P/F a través del índice S/F.
5. La PtcCO₂ es un factor modificador independiente de la predicción del índice P/F a partir del índice S/F.
6. El índice S/F es un método no invasivo de evaluación de la oxigenación que constituye una herramienta útil para el diagnóstico precoz y fiable del criterio de hipoxemia grave del SDRA (índice P/F menor de 200) en la práctica clínica.
7. Para superar las limitaciones del estudio son necesarios estudios prospectivos y de carácter multicéntrico.

8. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Jubran A. Pulse oximetry. *Intensive Care Med* 2004; 30:2017-20.
- (2) Fanconi S. Pulse oximetry and transcutaneous oxygen tension for detection of hypoxemia in critically ill infants and children. *Adv Exp Med Biol* 1987; 220:159-64.
- (3) Kulick RM. Pulse oximetry. *Pediatr Emerg Care* 1987; 3:127-30.
- (4) Fait CD, Wetzel RC, Dean JM, Schleien CL, Gioia FR. Pulse oximetry in critically ill children. *J Clin Monit* 1985; 1:232-5.
- (5) Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:818-24.
- (6) Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 2005; 353:1685-93.
- (7) Thomsen GE, Morris AH. Incidence of the adult respiratory distress syndrome in the state of Utah. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:965-71.
- (8) Manzano F, Yuste E, Colmenero M, Aranda A, García-Horcajadas A, Rivera R, et al. Incidence of acute respiratory distress syndrome and its relation to age. *J Crit Care* 2005; 20:274-80.

- (9) Phua J, Badia JR, Adhikari NK, Friedrich JO, Fowler RA, Singh JM, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:220-7.
- (10) Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med* 2004; 30:51-61.
- (11) Erickson S, Schibler A, Numa A, Nuthall G, Yung M, Pascoe E, et al. Acute lung injury in pediatric intensive care in Australia and New Zealand: a prospective, multicenter, observational study. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8:317-23.
- (12) Bindl L, Dresbach K, Lentze MJ. Incidence of acute respiratory distress syndrome in German children and adolescents: a population-based study. *Crit Care Med* 2005; 33:209-312.
- (13) Kneyber MC, Brouwers AG, Caris JA, Chedamni S, Plotz FB. Acute respiratory distress syndrome: is it underrecognized in the pediatric intensive care unit? *Intensive Care Med* 2008; 34:751-4.
- (14) Farias JA, Frutos F, Esteban A, Flores JC, Retta A, Baltodano A, et al. What is the daily practice of mechanical ventilation in pediatric intensive care units? A multicenter study. *Intensive Care Med* 2004; 30:918-25.
- (15) Dahlem P, van Aalderen WM, Bos AP. Pediatric acute lung injury. *Paediatr Respir Rev* 2007; 8:348-62.

- (16) Albuali WH, Singh RN, Fraser DD, Seabrook JA, Kavanagh BP, Parshuram CS, et al. Have changes in ventilation practice improved outcome in children with acute lung injury? *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8:324-30.
- (17) Flori HR. Toward a more accurate definition of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7:393-4.
- (18) Huang DT, Angus DC. Designing clinical trials in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12:32-6.
- (19) Esteban A, Fernandez-Segoviano P, Frutos-Vivar F, Aramburu JA, Najera L, Ferguson ND, et al. Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. *Ann Intern Med* 2004; 141:440-5.
- (20) Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, Fernandez-Segoviano P, Aramburu JA, Najera L, et al. Acute respiratory distress syndrome: underrecognition by clinicians and diagnostic accuracy of three clinical definitions. *Crit Care Med* 2005; 33:2228-34.
- (21) Curley MA, Hibberd PL, Fineman LD, Wypij D, Shih MC, Thompson JE, et al. Effect of prone positioning on clinical outcomes in children with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294:229-37.
- (22) Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338:347-54.

- (23) The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1301-8.
- (24) Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Méndez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 2006; 34:1311-8.
- (25) Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1990; 16:372-7.
- (26) Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, Ayzac L, Girard R, Beuret P, et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:2379-87.
- (27) Willson DF, Thomas NJ, Markovitz BP, Bauman LA, DiCarlo JV, Pon S, et al. Effect of exogenous surfactant (calfactant) in pediatric acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293:470-6.
- (28) Czaja AS. A critical appraisal of a randomized controlled trial: Willson et al: Effect of exogenous surfactant (calfactant) in pediatric acute lung injury (*JAMA* 2005, 293: 470-476). *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8:50-3.
- (29) López-Herce J, De Lucas N, Carrillo A, Bustinza A, Moral R. Surfactant treatment for acute respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1999; 80:248-52.

- (30) Kesecioglu J, Haitisma JJ. Surfactant therapy in adults with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12:55-60.
- (31) Derdak S, Mehta S, Stewart TE, Smith T, Rogers M, Buchman TG, et al. High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:801-8.
- (32) Bollen CW, van Well GT, Sherry T, Beale RJ, Shah S, Findlay G, et al. High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in adult respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial [ISRCTN24242669]. *Crit Care* 2005; 9:R430-R439.
- (33) Mehta S, Lapinsky SE, Hallett DC, Merker D, Groll RJ, Cooper AB, et al. Prospective trial of high-frequency oscillation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2001; 29:1360-9.
- (34) 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.
- (35) Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax* 2002 Mar;57:192-211.
- (36) Yáñez LJ, Yunge M, Emilfork M, Lapadula M, Alcántara A, Fernández C, et al. A prospective, randomized, controlled trial of noninvasive ventilation in pediatric acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9:484-9.

- (37) 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.
- (38) Delclaux C, L'Her E, Alberti C, Mancebo J, Abroug F, Conti G, et al. Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284:2352-60.
- (39) Teague WG. Noninvasive ventilation in the pediatric intensive care unit for children with acute respiratory failure. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35:418-26.
- (40) Mayordomo-Colunga J, Medina A, Rey C, Díaz JJ, Concha A, Los Arcos M, et al. Predictive factors of non invasive ventilation failure in critically ill children: a prospective epidemiological study. *Intensive Care Med* 2009; 35:527-36.
- (41) Rana S, Jenad H, Gay PC, Buck CF, Hubmayr RD, Gajic O. Failure of non-invasive ventilation in patients with acute lung injury: observational cohort study. *Crit Care* 2006; 10:R79.
- (42) Schettino G, Altobelli N, Kacmarek RM. Noninvasive positive-pressure ventilation in acute respiratory failure outside clinical trials: experience at the Massachusetts General Hospital. *Crit Care Med* 2008; 36:441-7.
- (43) 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.

- (44) Rodríguez ML, Carrillo AA, Melgarejo MA, Renedo VA, Parraga RM, Jara PP, et al. Factores de predicción del éxito de la ventilación no invasiva en el tratamiento del edema agudo de pulmón cardiogénico. Med Clin (Barc) 2005; 124:126-31.
- (45) 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.
- (46) Gáboli M, Pons M. Indicaciones y contraindicaciones de la ventilación no invasiva en el paciente agudo. En: Medina A, Pons M, Martín-Torres F. Ventilación no invasiva en Pediatría. 2ª Edición. Ergon; 2009. p. 11-17.
- (47) 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.
- (48) Pons M, Medina A, Martín-Torres F, Mayordomo J. Análisis y factores predictivos del fracaso en la VNI. En: Medina A, Pons M, Martín-Torres F. Ventilación no invasiva en Pediatría. 2ª Edición. Ergon; 2009. p. 95-102.
- (49) Larrar S, Essouri S, Durand P, Chevret L, Haas V, Chabernaude JL, et al. Place de la ventilation non invasive nasale dans la prise en charge des broncho-alveolites severes. Arch Pediatr 2006; 13:1397-403.

- (50) Champion A, Huvenne H, Leteurtre S, Noizet O, Binoche A, Diependaele JF, et al. Ventilation non invasive des nourrissons ayant une infection respiratoire severe presumee a virus respiratoire syncitial: faisabilite et criteres d'echec. Arch Pediatr 2006; 13:1404-9.
- (51) 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.
- (52) Mayordomo-Colunga J, Medina A, Rey C, Los Arcos M, Concha A, Menéndez S. Predictores de éxito y de fracaso en la ventilación no invasiva en la bronquiolitis aguda.. An Pediatr (Barc) 2009; 70:34-9.
- (53) Muñoz-Bonet JI, Flor-Macián EM, Brines J, Roselló-Millet PM, Cruz LM, López-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.
- (54) 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.
- (55) 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.
- (56) 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.

- (57) Severinghaus JW. Simple, accurate equations for human blood O_2 dissociation computations. *J Appl Physiol* 1979; 46:599-602.
- (58) Kelman GR. Digital computer subroutine for the conversion of oxygen tension into saturation. *J Appl Physiol* 1966; 21:1375-6.
- (59) Freishtat RJ, Mojgani B, Mathison DJ, Chamberlain JM. Toward early identification of acute lung injury in the emergency department. *J Investig Med* 2007; 55:423-9.
- (60) Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Hayden DL, Schoenfeld DA, Ware LB. Comparison of the $\text{SpO}_2/\text{FIO}_2$ ratio and the $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ ratio in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest* 2007; 132:410-7.
- (61) 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.
- (62) 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.
- (63) Hemoglobin A2, F, and other human hemoglobin components. In: Bunn HF, Forget BG. *Hemoglobin: Molecular, Genetic and Clinical Aspects*. Philadelphia: WB Saunders Co; 1986:61-90.
- (64) 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.

- (65) Transporte de oxígeno y dióxido de carbono en la sangre y tejidos corporales. En: Guyton A, Hall J. Tratado de Fisiología Médica. 10ª edición. Mc Graw-Hill /Panamericana 2001: p. 561-573
- (66) Marraro GA. SpO_2/FiO_2 vs PaO_2/FiO_2 : are we ready to establish less invasive indicators for early diagnosis of acute respiratory distress syndrome? *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11:143-4.
- (67) Urbano J, Cruzado V, Lopez-Herce J, Del CJ, Bellon JM, Carrillo A. Accuracy of three transcutaneous carbon dioxide monitors in critically ill children. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45:481-6.
- (68) Fernández de MS, Gaboli M, González-Celador R, Gómez de QP, Murga H, V, Sánchez Granados JM, et al. Validación de la medición transcutánea de la presión parcial de dióxido de carbono en el paciente crítico pediátrico. *An Pediatr (Barc)* 2010; 72:165-71.
- (69) Monaco F, Nickerson BG, McQuitty JC. Continuous transcutaneous oxygen and carbon dioxide monitoring in the pediatric ICU. *Crit Care Med* 1982; 10:765-6.
- (70) Shiao SY. Effects of fetal hemoglobin on accurate measurements of oxygen saturation in neonates. *J Perinat Neonatal Nurs* 2005; 19:348-61.
- (71) Ramírez M, Madero. Desarrollo anatómico-funcional del sistema hematopoyético. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 9ª Edición. Madrid: Ergon, 2006. p. 1485-91.

- (72) Denjean A, Bridey F, Praud JP, Magny JF, Dehan M, Gaultier C. Accuracy of measurements of HbF with OSM3 in neonates and infants. *Eur Respir J* 1992; 5:105-7.
- (73) Bell SG. An introduction to hemoglobin physiology. *Neonatal Netw* 1999; 18:9-15.
- (74) Oski FA. Clinical implications of the oxyhemoglobin dissociation curve in the neonatal period. *Crit Care Med* 1979; 7:412-8.
- (75) Whyte RK, Jangaard KA, Dooley KC. From oxygen content to pulse oximetry: completing the picture in the newborn. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1995; 107:95-100.
- (76) Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med* 1988; 16:1110-6.
- (77) Slater A, Shann F, Pearson G. PIM2: a revised version of the Paediatric Index of Mortality. *Intensive Care Med* 2003; 29:278-85.
- (78) Pandharipande PP, Shintani AK, Hagerman HE, St Jacques PJ, Rice TW, Sanders NW, et al. Derivation and validation of $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ ratio to impute for $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio in the respiratory component of the Sequential Organ Failure Assessment score. *Crit Care Med* 2009; 37:1317-21.
- (79) Johansson MC, Eriksson P, Dellborg M. The significance of patent foramen ovale: a current review of associated conditions and treatment. *Int J Cardiol* 2009;134:17-24.