
Ventilazione non invasiva nell'insufficienza respiratoria in età pediatrica

20

Giorgio Conti, Daniele De Luca, Marco Piastra

20.1 Introduzione

Il termine ventilazione non invasiva (NIV) identifica una ventilazione sincronizzata a pressione positiva combinata, con l'applicazione di pressione positiva di fine espirazione (PEEP) sulle vie aeree, attraverso un'interfaccia non invasiva e pertanto senza necessità di intubazione endotracheale. Scopi principali della NIV sono l'incremento del volume corrente e della ventilazione alveolare, unitamente alla riduzione del lavoro respiratorio del paziente. La NIV utilizza dunque un'interfaccia esterna, che può essere rappresentata da diversi tipi di cannule nasali, maschere nasali o facciali, oppure da un casco (elmetto), i quali sono connessi a un apposito ventilatore per NIV o comunque a un ventilatore con controllo di pressione.

Lo scopo di questo capitolo è presentare brevemente i possibili vantaggi e le indicazioni della NIV nei bambini con insufficienza respiratoria acuta. Per questa ragione non tratteremo altre modalità possibili di ventilazione non invasiva ma non convenzionale, quali la ventilazione a pressione negativa [1] o ad alta frequenza oscillatoria [2]. Similmente, non verrà trattato l'utilizzo della NIV per l'insufficienza respiratoria cronica.

Il vantaggio principale della NIV, rispetto alla ventilazione invasiva, è la capacità di trattare l'ipoventilazione e/o l'aumentato lavoro respiratorio senza la necessità di una via aerea artificiale. Negli adulti, la NIV è stata associata con una drammatica riduzione della necessità di intubazione endotracheale e dell'incidenza di polmonite associata al ventilatore [3, 4]. La NIV, inoltre, aumenta la sopravvivenza negli adulti con recrudescenza acuta e affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva. Similmente, sia nei pazienti immunocompetenti che immunocompromessi, con insufficienza respiratoria ipossiémica, la NIV aumenta la sopravvivenza più della ventilazione invasiva convenzionale [5-7].

Esistono pochi dati controllati riguardo alla NIV nell'età pediatrica, benché molti studi non controllati [8-12] riportino la sua possibile utilità clinica. A oggi, è stato pubblicato un solo studio clinico randomizzato, controllato e aperto, che fornisce dati positivi sul suo utilizzo in bambini con insufficienza respiratoria acuta ipossiémica [13]. I possibili vantaggi della NIV e il timing del suo utilizzo in bambini critici con insufficienza respiratoria, ricoverati in Rianimazione pediatrica, sono riassunti nelle Tabelle 20.1 e 20.2.

20.2 Utilità clinica della NIV nell'insufficienza respiratoria acuta pediatrica

Poiché scarsi dati controllati sono disponibili per quanto riguarda l'età pediatrica, non è possibile trasferire automaticamente ai bambini i sopraderivati benefici della NIV dimostrati negli adulti. Ciononostante, è oggi chiaro che la NIV può avere un ruolo significativo anche nei bambini, come

M. Piastra (✉)
Unità di Terapia Intensiva Pediatrica,
Dipartimento di Emergenza e Accettazione,
Policlinico Universitario A. Gemelli,
Università Cattolica del Sacro Cuore,
Roma

Tabella 20.1 Possibili vantaggi della NIV nei bambini

Riduce l'intubazione endotracheale
Nessuna interferenza con i meccanismi di clearance mucociliare e con la deglutizione
Riduce il lavoro respiratorio
Possibilità di uso intermittente
Possibilità di uso al di fuori della terapia intensiva

Tabella 20.2 Timing di inizio della NIV nei bambini

Precoce: per prevenire l'intubazione
In corso di malattia: come alternativa all'intubazione
Divezzamento: nella fase di riduzione dell'assistenza respiratoria
Postestubazione: nella prevenzione della necessità di reintubazione

alternativa alla ventilazione invasiva standard.

Nelle prime osservazioni cliniche pubblicate la NIV fu utilizzata in bambini con insufficienza respiratoria acuta causata da polmonite, mucoviscidosi avanzata, edema polmonare non cardiogenico e *lung injury* causato da aspirazione; tale tecnica ventilatoria è sempre stata descritta come sicura ed efficace [14-17]. Più recentemente, il nostro gruppo ha descritto l'utilità della NIV anche in pazienti con malattie neuromuscolari e insufficienza respiratoria acuta di tipo infettivo, in bambini con leucemia, con *miastenia gravis* e con insufficienza respiratoria dopo intervento di chirurgia toracica maggiore [18-21].

Una numerosa popolazione di bambini trattati con NIV a Parigi è stata recentemente descritta da Essouri et al [8]. In un periodo di cinque anni, 114 pazienti non selezionati sono stati trattati con NIV [inclusendo pazienti con polmonite, bronchiolite, danno polmonare acuto (ALI), sindrome acuta da distress respiratorio (ARDS), insufficienza respiratoria postestubazione e sindrome toracica acuta da anemia falciforme]. Nel 77% di questi pazienti la NIV riuscì a evitare l'intubazione endotracheale. La percentuale di successo della NIV è stata tuttavia significativamente più bassa (22%) nei nove bambini con ARDS. Solo undici bambini (9,6%) morirono durante lo studio e tutti facevano parte del gruppo in cui la NIV aveva fallito. Gli autori conclusero che la NIV è fattibile e utile nella routine assistenziale di un reparto di riani-

mazione pediatrica e che può essere proposta come un trattamento di prima linea nei bambini con insufficienza respiratoria acuta, eccetto quelli con ARDS [8].

Più recentemente, un trial clinico bicentrico, randomizzato, controllato e aperto è stato pubblicato da autori sudamericani [13]. Cinquanta pazienti con insufficienza respiratoria acuta (principalmente dovuta a bronchiolite da virus respiratorio sinciziale) furono arruolati e randomizzati per ricevere NIV, oppure l'assistenza standard. Entrambi i bracci dello studio erano simili per caratteristiche cliniche e demografiche. I bambini furono sottoposti a NIV, con pressione inspiratoria compresa tra 12 e 18 cmH₂O e PEEP compresa tra 6 e 12 cmH₂O. La frequenza cardiaca e respiratoria, nonché il rapporto tra pressione parziale di O₂ (PaO₂) e frequenza inspiratoria (FiO₂) migliorarono significativamente durante il trattamento con NIV. La necessità di intubazione fu significativamente più bassa (28%) nel braccio NIV che in quello di controllo (60%). Gli autori conclusero che la NIV è utile nell'insufficienza respiratoria acuta ipossiémica: se analizziamo criticamente i dati da loro riportati, il numero necessario di pazienti da trattare (NNT) per evitare un'intubazione è pari a 3,1.

Un recente studio spagnolo retrospettivo [12] ha analizzato 116 episodi di insufficienza respiratoria acuta trattati con NIV, classificandoli in due gruppi: insufficienza di tipo 1 (ipossiémica, 38 casi) e di tipo 2 (ipercapnica, 78 casi). Le diagnosi più comuni erano polmonite (81,6%) nel tipo 1 e bronchiolite (38,7%)/asma (42,3%) nel tipo 2. La NIV fu efficace nell'evitare l'intubazione nel 68,4% e nel 92,3% dei casi di tipo 1 e 2, rispettivamente ($p = 0,0001$).

Bernet et al [11] hanno descritto una serie di 42 bambini con insufficienza respiratoria acuta, riportando una percentuale di successo complessiva di circa il 57%. Tuttavia questa popolazione comprendeva una combinazione di bambini trattati con NIV ma anche soltanto con ventilazione continua delle vie aeree a pressione positiva (CPAP), rendendo difficile l'interpretazione dei risultati.

Più recentemente, sia un altro gruppo spagnolo che il nostro hanno pubblicato ulteriori dati prospettici non controllati. Muñoz-Bonet et al. [10]

hanno studiato 47 pazienti con insufficienza respiratoria acuta, principalmente affetti da polmonite, ARDS o insufficienza postestubazione e la percentuale globale di successo della NIV fu del 81%. Il nostro gruppo ha invece studiato la fattibilità della NIV in una popolazione selezionata di bambini immunocompromessi e affetti da ARDS in fase precoce [9]. Nel nostro studio il 56% dei bambini ha evitato l'intubazione. Inoltre, i bambini ventilati con successo tramite NIV hanno anche avuto una più breve permanenza, sia nell'unità di Rianimazione pediatrica che nell'ospedale, una più bassa incidenza di complicazioni infettive e una più bassa frequenza respiratoria e cardiaca, suggerendo una migliore stabilità emodinamica e respiratoria. Parallelamente, l'uso della NIV è stato descritto anche in bambini oncologici, pur senza i criteri diagnostici per l'ARDS, con risultati preliminari interessanti [22].

Più controverso risulta l'uso della NIV nei bambini con ipossiemia severa causata da *status asthmaticus* [23, 24]. La NIV è stata in effetti descritta come efficace nel migliorare l'ossigenazione e i segni clinici di affaticamento respiratorio in bambini con asma severa, tuttavia è stata spesso riportata intensa agitazione, che ha richiesto sedazione per via endovenosa. Un singolo case report segnala il trattamento con successo dello *status asthmaticus*, addirittura in un piccolo paziente di 11 mesi [25]. La NIV non sembra inoltre in grado di evitare l'intubazione endotracheale nei bambini con asma severa che siano anche ipercapnici [23, 24].

20.3 Predizione del successo o del fallimento della NIV

Un punto importante per l'assistenza clinica sarebbe la possibilità di identificazione di fattori predittivi per il fallimento o il successo della NIV, in modo da intervenire precocemente in caso di deterioramento clinico. Il succitato studio di Bernet et al. [11] ha analizzato questo aspetto; tuttavia, l'inclusione di pazienti trattati sia con NIV che con CPAP in un ampio intervallo di età (dall'età neonatale alla seconda infanzia) rende difficile l'interpretazione dei risultati. Lo stesso dicasi per lo studio di Mayordomo-Colunga [12].

Solo tre studi hanno affrontato questo aspetto analizzando una popolazione di pazienti trattati esclusivamente con NIV. Essouri et al [8] hanno indicato la diagnosi di ARDS e il *Pediatric Logistic Organ Dysfunction Score* (PELOD score) come associati significativamente con il fallimento della NIV. Muñoz-Bonet et al [10] hanno invece indicato la pressione media delle vie aeree e la FiO₂ come predittori indipendenti del fallimento della NIV. Nello studio di Pancera et al [22], condotto esclusivamente in bambini oncologici, l'essere affetto da tumori solidi, la presenza di disfunzione cardiovascolare e un alto score di gravità clinica sono risultati predittori indipendenti e significativi del fallimento della NIV.

Un ampio numero di parametri fisici e fisiologici [FiO₂, pressione parziale di CO₂ (PaCO₂), aspetto della radiografia toracica, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria e i loro cambiamenti nel tempo] è stato inoltre proposto per la predizione nelle analisi univariate dei suddetti studi, benché nessuno di essi sia stato confermato dalla relativa analisi multivariata.

Pertanto, non è attualmente possibile trarre alcuna conclusione dai dati disponibili, in quanto prodotti da studi basati su popolazioni non selezionate e relativamente piccole, oppure su popolazioni selezionate (come lo studio di Pancera et al) [22] ma ancora non riprodotti. Studi più ampi, basati su popolazioni selezionate di bambini affetti da insufficienza respiratoria per una causa specifica, sono necessari per identificare fattori prognostici per il fallimento della NIV in ciascuna specifica condizione.

20.4 Gestione clinica della NIV nell'età pediatrica

L'esperienza clinica accumulata dal nostro gruppo e i dati disponibili in letteratura permettono di fornire alcuni consigli pratici per la gestione clinica della NIV.

1. *Scelta dell'interfaccia*. Un primo importante aspetto tecnico è la scelta dell'interfaccia ottimale. L'applicazione della NIV per lungo tempo è ben tollerata dal bambino se si usa una maschera nasale, tuttavia questa interfaccia presenta importanti problemi riguardo alle per-

dite e una certa difficoltà a mantenere la pressione inspiratoria impostata durante la fase acuta della malattia. Pertanto le maschere facciali sembrano, invece, consigliabili come prima scelta durante l'insufficienza respiratoria acuta. È necessario tuttavia ricordare che alcuni problemi sono segnalabili, anche per quest'ultimo tipo di maschere, principalmente a causa della paura dei bambini nei confronti di uno strumento che chiude sia la bocca che il naso: può essere necessario un certo grado di sedazione farmacologica.

È importante ricordare che, anche a causa dell'imaturità dello sfintere gastro-esofageo, i bambini con insufficienza respiratoria sono relativamente a rischio di sviluppare reflusso gastro-esofageo. Inoltre, il riempimento dello stomaco con il gas è piuttosto comune durante la NIV; può generare tensione parietale e indurre vomito. Allo scopo di aumentare il comfort, una nuova interfaccia il casco è stata proposta di recente [9, 19, 26]. Questa interfaccia innovativa sembra assicurare una tolleranza migliore della maschera facciale, anche se può teoricamente aumentare il rischio di *re-breathing* della CO₂ e di dissincronia paziente-ventilatore, a causa dell'ampiezza del suo spazio morto e del volume interno. Questo rischio tuttavia è trascurabile se si utilizzano flussi di gas di almeno 25 L/min, che assicurano un adeguato wash-out della CO₂. Nella nostra esperienza l'uso del casco dovrebbe essere riservato solo a bambini di almeno 20 chili di peso. Bambini più piccoli e lattanti possono non ottenere una buona sincronizzazione e quindi non ridurre il lavoro respiratorio. La nuova tecnologia di assistenza neurale, *Neurally Adjust Ventilator Assist* (NAVA), potrebbe risolvere il problema e assicurare una buona interazione paziente-ventilatore anche in questi casi [27]. Specifici studi controllati devono tuttavia ancora essere condotti al riguardo.

2. *Complicazioni della NIV.* Di solito, solo piccoli problemi sono riportati nei bambini trattati con NIV; tra questi ricordiamo escoriazioni o piccole lesioni dermiche, soprattutto sul naso, irritazione congiuntivale e distensione gastrica. Complicazioni maggiori non sono quasi

mai state riportate se la NIV è applicata con un monitoraggio ottimale da persone esperte e prediligendo l'interfaccia più comoda. In dettaglio, il personale infermieristico che assiste i bambini trattati con NIV dovrebbe essere specificamente formato per questa tecnica ventilatoria, e il livello di attenzione non dovrebbe essere più basso di quello riservato ai bambini in ventilazione invasiva. Monitoraggio ventilatorio e cardio-vascolare completo, nonché frequente controllo di gas ematici, devono anche essere previsti al fine di rilevare precocemente eventuali cambiamenti che potrebbero anticipare un peggioramento clinico.

3. *Scelta del ventilatore.* I moderni ventilatori convenzionali da terapia intensiva possono essere usati senza problemi per erogare la NIV. Al contrario, i vecchi ventilatori *bi-level* non sono equipaggiati generalmente con un algoritmo di compensazione delle perdite e con un limite di tempo inspiratorio. In presenza di perdite significative, come in effetti purtroppo accade nei bambini, i criteri di ciclaggio in/espilatorio spesso non sono raggiunti e così il flusso inspiratorio è mantenuto e il ventilatore non inizia l'espilazione (fenomeno del *hang-on*). Questo problema è una frequente causa di ventilazione inefficace, peggioramento dello scambio gassoso e agitazione. Una soluzione è ridurre le perdite; ciò si può ottenere cambiando l'interfaccia. In alternativa, si può ridurre la pressione erogata o il valore del flusso inspiratorio a cui si ottiene il ciclaggio. Nei lattanti e nei bambini più piccoli una posizione più estesa del collo, eventualmente con un collare cervicale, può anche talvolta essere utile.

4. *Settaggio iniziale.* La NIV può essere generalmente iniziata con una pressione di supporto di 10-15 cmH₂O, con incrementi successivi fino a ottenere una riduzione ottimale della frequenza respiratoria e dello sforzo inspiratorio, nonché un miglioramento dello scambio gassoso. La PEEP può essere settata a valori di circa 5-10 cmH₂O ed essere regolata al fine di ottenere un adeguato miglioramento dell'ossigenazione (attraverso l'aumento della capacità funzionale residua) e una adeguata pervietà tele-espilatoria delle vie aeree superiori.

5. **Controindicazioni alla NIV.** Occorre ricordare che sussistono alcune controindicazioni all'utilizzo della NIV. In accordo alle raccomandazioni emesse per la NIV nel paziente adulto [28, 29], essa è assolutamente controindicata nei bambini con instabilità emodinamica, aritmie, trauma facciale o cervicale e in quelli con convulsioni o coma. Le controindicazioni assolute alla NIV e i criteri proposti per la definizione del suo fallimento sono riassunti nella Tabella 20.3. Infine, alcune altre variabili che dovrebbero essere attentamente considerate, prima di iniziare la NIV, sono l'età, il peso, l'esperienza dell'équipe e il tipo o i tipi di patologia respiratoria esistenti. Questi infatti, pur non costituendo controindicazioni assolute alla NIV, possono, come si è visto, influenzarne la tollerabilità o l'efficacia clinica.

Tabella 20.3 Controindicazioni alla NIV e criteri proposti per la definizione di fallimento

Necessità di rianimazione cardio-polmonare
Instabilità emodinamica
Aritmie
Gravissimo deficit di ossigenazione ($\text{SaO}_2 < 90\%$ con $\text{FiO}_2 \geq 0,5$ o $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ o indice di ossigenazione > 10)
pH $< 7,30$ dopo 2 ore di NIV
Apnee ricorrenti
Alterato stato di coscienza o convulsioni
Assenza della tosse
Intolleranza all'interfaccia
Necessità di sedazione profonda
Diatesi emorragica persistente

20.5 NIV in Terapia intensiva neonatale

La NIV è ampiamente utilizzata nell'assistenza intensiva anche nell'età neonatale [30]. Questa diffusione è certamente maggiore che nell'età pediatrica. Le ragioni di tale diffusione possono essere ritrovate nell'ampia esperienza dei neonatologi circa l'uso della CPAP nasale e nell'impellente necessità di ridurre la ventilazione invasiva, al fine di ridurre il rischio di displasia broncopolmonare, nei neonati pretermine di peso ed età gestazionale più bassi [2].

Al contrario che nei bambini più grandi, la NIV nell'età neonatale è spesso non sincronizzata o presenta caratteristiche diverse da quanto descritto nel bambino più grande. La non sincronizzazione è legata alla non collaborazione dei piccoli pazienti e alle ampie perdite di gas attraverso le cannule nasali, che riducono di molto l'accuratezza dei sensori di flusso deputati alla sincronizzazione. Per ovviare a questo problema tre nuovi strumenti sono stati proposti: la capsula di Graseby [31], un sensore di flusso specificamente ingegnerizzato e in grado di prendere in considerazione le perdite [32], e, infine, la nuova tecnologia NAVA [33]. Queste tre metodiche sono disponibili su diversi ventilatori e non molti dati sono al momento disponibili, né circa la loro effettiva utilità clinica, né su quale sia la tecnologia eventualmente preferibile. La NAVA sembra comunque teoricamente la tecnica più fisiologica ed è stata utilizzata con risultati preliminari incoraggianti anche nei neonati pretermine più piccoli [33]. Le caratteristiche diverse della NIV neonatale consistono nel fatto che spesso si tratta di una ventilazione non a supporto di pressione ma di altro tipo (Tabella 20.4).

Tabella 20.4 Tipi di NIV nel neonato

NIMV o *NIPPV*: non sincronizzata, il clinico decide una pressione inspiratoria di picco, PEEP e tempo inspiratorio

BiPAP: non sincronizzata, il neonato respira autonomamente su due livelli alternanti di pressione positiva continua che il clinico decide assieme alla loro frequenza

SiPAP o *BiPAP* triggerata : tempo-ciclata e sincronizzata tramite capsula di Graseby; il neonato riceve una pressione inspiratoria (triggerata dal suo respiro rilevato dal movimento addominale), decisa dal clinico assieme alla PEEP e al tempo inspiratorio

nsfIMV e *nfsIPPV*: tempo-ciclata e sincronizzata tramite sensore di flusso specificamente progettato per compensare le perdite. Il neonato riceve una pressione inspiratoria (triggerata dal cambiamento della velocità di flusso dei gas), decisa dal clinico assieme alla PEEP e al tempo inspiratorio

NAVA-NIV: ventilazione a supporto di pressione sincronizzata neuralmente con l'attività elettrica diaframmatica del neonato.

NIMV, Non Invasive Mandatory Ventilation; *NIPPV*, Non Invasive Intermittent Positive Pressure Ventilation; *BiPAP*, Bilevel Positive Airway Pressure; *SiPAP*, Synchronized Intermittent Positive Airway Pressure; *nsfIMV*, nasal synchronized Intermittent Mandatory Ventilation; *nfsIPPV*, nasal flow-synchronized Intermittent Positive Pressure Ventilation

La NIV in terapia intensiva neonatale è principalmente utilizzata nei neonati pretermine affetti da malattia delle membrane ialine con i seguenti scopi: 1) evitare l'intubazione; 2) evitare la reintubazione; 3) ridurre la durata della ventilazione meccanica invasiva nei neonati che ne hanno comunque necessitato. Diversi dati sono disponibili su questi argomenti, essendo relativamente più facile arruolare ampie popolazioni di neonati critici piuttosto che di bambini. Un'analisi dettagliata di questi dati è al di là degli scopi di questo capitolo e può essere facilmente reperita in letteratura [34]. Alcuni punti meritano, tuttavia, di essere considerati.

I dati disponibili sono principalmente riferiti a neonati con malattie delle membrane ialine. In questi neonati è pure teoricamente possibile ipotizzare una più alta incidenza di complicazioni anche gravi (enterocolite necrotizzante, disturbi alimentari, possibili riflessi sull'accrescimento) dovute alla NIV e alle peculiarità del neonato pretermine più piccolo. È concepibile una certa qual utilità della NIV nei neonati con insufficienza respiratoria dovuta a infezione, benché non siano disponibili dati su questa condizione. La NIV è stata utilizzata aneddoticamente in neonati con tracheo-broncomalacia o comunque per garantire la pervietà delle vie aeree superiori [35-37]. Non esistono dati circa l'utilizzo della NIV per altre malattie respiratorie neonatali.

Benché così diffusa, la NIV viene utilizzata secondo i criteri più disparati nelle varie unità di rianimazione neonatale, e non esiste un consenso sulla sua gestione clinica [30]. Alcuni utilizzano la NIV in caso del fallimento della CPAP (con svariati criteri di fallimento), mentre altri usano la NIV come tecnica di assistenza respiratoria di prima linea, poiché sembrerebbe più efficace nel ridurre l'intubazione. L'uso della NIV è stato ovviamente combinato con la somministrazione di surfactant, qualora se ne sia verificata la necessità, e quest'ultimo è stato somministrato sia con la tecnica *Intubation-Surfactant-Extubation* (INSURE) [38], che con maschera laringea [39] o attraverso un sottile tubo naso-gastrico inserito in trachea senza interruzione della NIV [40]. Come si può immaginare, c'è una forte necessità di studi controllati, ove mancanti, o di metanalisi e relativo consenso, ove già pubblicati, circa i vari aspet-

ti della NIV nel neonato, anche se sembra chiaro che questa tecnica può avere una certa utilità in taluni specifici contesti.

L'interfaccia neonatale è quasi sempre costituita da cannule nasali di vario diametro, lunghezza e compliance, da maschere nasali o più raramente da un tubo faringeo. L'esperienza della CPAP nel neonato sembra far preferire le cannule al tubo singolo [41]; alcuni autori hanno anche fornito CPAP tramite casco ai neonati [42], ma non esistono dati comparativi riguardo alle diverse interfacce nell'utilizzazione della NIV nel neonato.

20.6 Conclusioni

Nonostante la presenza di un solo studio randomizzato controllato, un crescente numero di segnalazioni sembra suggerire l'utilità della NIV nell'età pediatrica. Un maggior numero di dati è, al contrario, disponibile per quanto riguarda l'età neonatale, ma solo per i neonati pretermine. Sussiste un ampio spazio per ulteriori ricerche e per il miglioramento di diversi aspetti, come, ad esempio, nuove interfacce studiate appositamente per l'età pediatrica/neonatale e una migliore interazione paziente-ventilatore.

Bibliografia

1. Grasso F, Engelberts D, Helm E et al (2008) Negative-pressure ventilation: Better oxygenation and less lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 177:412-418
2. De Luca D, Carnielli VP, Conti G et al (2010) Non-invasive high frequency oscillatory ventilation through nasal cannulae: Bench evaluation of efficacy and mechanics. *Intensive Care Med* Sep 21 [Epub ahead of print]
3. Bencault N, Boulair T (2001) Mortality rate attributed to ventilator-associated nosocomial pneumonia in an adult intensive care unit: A prospective case-control study. *Crit Care Med* 29:2303-2309
4. Girou E, Brun-Buisson C, Taille S et al (2003) Secular trends in nosocomial infections and mortality associated with noninvasive ventilation in patients with exacerbation of COPD and pulmonary edema. *JAMA* 290:2985-2991
5. Brochard L, Isabey D, Piquet J et al (1990) Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive lung disease by inspiratory pressure assistance with a face mask. *N Engl J Med* 323:1523-1530
6. Hilbert G, Gruson D, Vargas F et al (2001) Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary in-

- filtrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 344:481-487
7. Antonelli M, Conti G, Rocco M et al (1998) A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 339:429-435
 8. Essouri S, Chevret L, Durand P et al (2006) Noninvasive positive pressure ventilation: Five years of experience in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 7:329-334
 9. Piastra M, De Luca D, Pietrini D et al (2009) Noninvasive pressure support ventilation in immuno-compromised children with ARDS: A feasibility study. *Intensive Care Med* 35:1420-1427
 10. Muñoz-Bonet JI, Flor-Macian EM, Brines J et al (2010) Predictive factors for the outcome of noninvasive ventilation in pediatric acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 11:675-680
 11. Bernet V, Hug MI, Frey B (2005) Predictive factors for the success of noninvasive mask ventilation in infants and children with acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 6:660-664
 12. Mayordomo-Colunga J, Medina A, Rey C et al (2009) Predictive factors of noninvasive ventilation failure in critically ill children: A prospective epidemiological study. *Intensive Care Med* 35:527-536
 13. Yanez LJ, Yunge M, Emilfork M et al (2008) A prospective, randomized, controlled trial of noninvasive ventilation in pediatric acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 9:484-489
 14. Padman R, Nadkarmi V, Von Nessen S et al (1994) Noninvasive positive pressure ventilation in end-stage cystic fibrosis: A report of seven cases. *Respir Care* 39:736-739
 15. Fortenberry JD, Del Toro J, Jefferson LS et al (1995) Management of pediatric acute hypoxemic respiratory insufficiency with bilevel positive pressure (BiPAP) nasal mask ventilation. *Chest* 108:1059-1064
 16. Marino P, Rosa G, Conti G, Cogliati AA (1997) Treatment of acute respiratory failure by prolonged non-invasive ventilation in a child. *Can J Anesth* 44:727-731
 17. Akingbola O, Palmisano J, Servant G et al (1994) Bi-PAP mask ventilation in pediatric patients with acute respiratory failure. *Crit Care Med* 22:A144
 18. Piastra M, Antonelli M, Caresta E et al (2006) Noninvasive ventilation in childhood acute neuromuscular respiratory failure: A pilot study. *Respiration* 73:791-798
 19. Piastra M, Antonelli M, Chiaretti A et al (2004) Treatment of acute respiratory failure by helmet-delivered non-invasive pressure support ventilation in children with acute leukemia: A pilot study. *Intensive Care Med* 30:472-476
 20. Piastra M, Conti G, Caresta E et al (2005) Noninvasive ventilation options in pediatric myasthenia gravis. *Paediatr Anaesth* 15:699-702
 21. Piastra M, De Luca D, Zorzi G et al (2008) Noninvasive ventilation in large postoperative flail chest. *Pediatr Blood Cancer* 51:831-833
 22. Pancera CF, Hayashi M, Fregnani JH et al (2008) Noninvasive ventilation in immunocompromised pediatric patients: Eight years of experience in a pediatric oncology intensive care unit. *J Pediatr Hematol Oncol* 30:533-538
 23. Teague WG (2003) Noninvasive ventilation in the pediatric intensive care unit for children with acute respiratory failure. *Pediatr Pulmonol* 35:418-426
 24. Teague WG, Lowe E, Dominick J, Lang D (1998) Non-invasive positive pressure ventilation (NPPV) in critically ill children with status asthmaticus. *Am J Respir Crit Care Med* 157:A542
 25. Haggemacher C, Biarent D, Otte F et al (2005) Non-invasive bi-level ventilation in paediatric status asthmaticus. *Arch Pediatr* 12:1785-1787
 26. Antonelli M, Conti G, Pelosi P et al (2002) New treatment of acute hypoxemic respiratory failure: noninvasive pressure support ventilation delivered by helmet a pilot controlled trial. *Crit Care Med* 30:602-608
 27. Piastra M, De Luca D, Costa R et al (2010) Non-invasive ventilation with neurally adjusted respiratory assist (NAVA) in the recovery phase of severe ARDS and air leaks. Proceedings of 10th EPNV (European Pediatric-Neonatal Ventilation conference), Montreux, Switzerland
 28. Evans TW (2001) International Consensus Conference in Intensive Care Medicine: Non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. Organised jointly by the American Thoracic Society, the European Respiratory Society, the European Society of Intensive Care Medicine and the Société de Réanimation de Langue Française, and approved by the ATS Board of Directors, December 2000. *Intensive Care Med* 27:166-178
 29. American Thoracic Society, European Respiratory Society, European Society of Intensive Care Medicine and the Société de Réanimation de Langue Française, and approved by the ATS Board of Directors (2001) International Consensus Conference in Intensive Care Medicine: Non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 163:283-291
 30. Owen LS, Morley CJ, Davis PG (2008) Neonatal intermittent positive pressure ventilation: A survey of practice in England. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 93:F148-F150
 31. Hird MF, Greenough A (1991) Comparison of triggering systems for neonatal patient triggered ventilation. *Arch Dis Child* 66:426-428
 32. Moretti C, Giannini L, Fassi C et al (2008) Nasal flow-synchronized intermittent positive pressure ventilation to facilitate weaning in very low-birthweight infants: Unmasked randomized controlled trial. *Pediatr Int* 50:85-91
 33. Beck J, Reilly M, Grasselli G et al (2009) Patient-ventilator interaction during neurally adjusted ventilatory assist in low birth weight infants. *Pediatr Res* 65:663-668
 34. de Winter JP, de Vries MA, Zimmermann LJ (2010) Clinical practice: Noninvasive respiratory support in newborns. *Eur J Pediatr* 169:777-782
 35. Zinman R (1995) Tracheal stenting improves airway mechanics in infants with tracheobronchomalacia. *Pediatr Pulmonol* 19:275-281
 36. Wormald R, Naude A, Rowley H (2009) Non-invasive ventilation in children with upper airway obstruction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 73:551-554
 37. Fayon M, Donato L (2010) Tracheomalacia (TM) or bronchomalacia (BM) in children: Conservative or invasive therapy. *Arch Pediatr* 17:97-104
 38. Keszler M (2009) INSURE, Infant Flow, Positive Pressure and Volume Guarantee-tell us what is best: Selection of respiratory support modalities in the NICU. *Early Hum*

- Dev 85(10 Suppl):S53-56
39. Trevisanuto D, Grazzina N, Ferrarese P et al (2005) Laryngeal mask airway used as a delivery conduit for the administration of surfactant to preterm infants with respiratory distress syndrome. *Biol Neonate* 87:217-220
 40. Kribbs A, Pillekamp F, Hunseler C et al (2007) Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age ≤ 27 weeks). *Pediatr Anesth* 17:364-369
 41. De Paoli AG, Morley CJ, Davis PG et al (2002) In vitro comparison of nasal continuous positive airway pressure devices for neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 87:F42-45
 42. Trevisanuto D, Grazzina N, Doglioni N et al (2005) A new device for administration of continuous positive airway pressure in preterm infants: Comparison with a standard nasal CPAP continuous positive airway pressure system. *Intensive Care Med* 31:859-864